

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CIENCIAS
MÉDICAS Y SOCIALES

PROGRAMA DE CIRUGÍA



**ESTUDIO DEL NERVIO ÓPTICO
MEDIANTE LÁSER CONFOCAL
DE BARRIDO EN FAMILIAS CON
GLAUCOMA PRIMARIO DE
ÁNGULO ABIERTO**

M^a Ángeles Leal González

Director Prof. Miguel A. Teus Guezala
Director Javier Guzmán Blázquez

Madrid 2014

AGRADECIMIENTOS

A Miguel Teus, director de esta Tesis Doctoral, por creer en este proyecto y darme tan valiosos consejos.

A Javier Guzmán, codirector, compañero y amigo, por apoyarme sin dudar y creer en la posibilidad de hacer de una idea pequeña algo grande.

A Pedro Beneyto, por ser mi mentor y amigo, por estar siempre dispuesto a ayudarme, tanto en este trabajo como en mi labor diaria.

A Juan Fernández, jefe de Servicio de Investigación del SESCOAM, y Teresa Sainz, responsable de Investigación del Área de Gerencia de la CAM, por su colaboración en el análisis estadístico. A Marisa Alonso, por su ayuda en la búsqueda bibliográfica, y al resto de personas que han participado en este estudio de manera desinteresada, especialmente a Maribel, Chon, Valle, Bea, Esther y Laura.

A Pura Morente, Rosa Jiménez y Carlos Lázaro, por la confianza depositada en mí en el pasado y en el presente.

A Tomás Pellicer, gran oftalmólogo y mejor persona, por creer en mí e inculcarme los valores morales de la oftalmología y de la vida.

A los doctores y amigos, Pablo, Marcos, Elvira y M^a José, por sus sabios consejos. A María Ibáñez, a quien paso el relevo para que su Tesis sea la siguiente en ver la luz.

A todos mis compañeros del Hospital Virgen de la Salud, en especial a la Sección de Glaucoma, por su ayuda en estos años. A “mis tres Cármes”, por estar siempre ahí.

A mis amigos, por acompañarme en el camino de la vida, por tenderme la mano sin pedirme nada a cambio, en especial a Susana y Marcos, por el tiempo dedicado a que este proyecto fuera, aún, más bonito.

A esa piña que es mi familia, por quererme como soy y sentirse orgullosa de las metas conseguidas. En especial a mis padres, por haber hecho de mí una buena persona y enseñarme lo que es el esfuerzo y la capacidad de trabajo. A Iker, Víctor y Emma, por arrancarme siempre una sonrisa.

Al mio amore, Joaquí, porque no habrá nunca suficientes renglones para expresar todo mi agradecimiento. Por haber sabido darme el amor necesario en los buenos y malos momentos, tanto profesionales como personales, por sus palabras de aliento y por todo el tiempo robado durante la realización de esta Tesis. Por ser mi eje y caminar a mi lado con ilusión todos los días. Por hacerme feliz.

A todas las personas que me han animado en los momentos difíciles, tanto en la realización de esta Tesis, como en la vida misma.

RESUMEN

El estudio de la morfología del nervio óptico es importante para el diagnóstico y el seguimiento del glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA). Los cambios estructurales del nervio óptico (NO) con frecuencia preceden al desarrollo de un defecto en el campo visual.

Son numerosas las publicaciones en las que se habla de la heredabilidad de los diferentes parámetros morfométricos del NO. Fundamentalmente están basados en el estudio de hermanos gemelos y en la comparación de fotografías del NO de gemelos dicigotos y monocigotos. Sin embargo, son pocos los trabajos en los que se analiza la heredabilidad de las características morfológicas de la papila de padres a hijos, y aún menos, en los que ese análisis haya sido realizado con el analizador de capa de fibras HRT III.

Como consecuencia de lo anteriormente expuesto vienen suscitadas diversas preguntas que formulan nuestra hipótesis de trabajo. Es bien sabido que el área del disco (AD) y la mayoría de los parámetros morfológicos del NO son semejantes en sujetos con la misma carga genética, pero, ¿cuál es la correlación entre padres e hijos de una misma familia? Y más aún ¿esa correlación es mayor en familias con glaucoma que en sanas? ¿Cuál es la correlación del espesor corneal en estas familias? ¿Con qué parámetros del NO están asociados? ¿En qué podemos diferenciar el nervio óptico de un individuo con riesgo de padecer glaucoma, por tener un familiar afecto, de uno sano?

El objetivo de esta Tesis Doctoral es responder a todas estas preguntas mediante un estudio prospectivo y observacional en el que se incluyen individuos representativos de todos los grupos (padres con GPAA, sus hijos, padres sanos y sus hijos). Para ello, estudiamos los datos biométricos del NO, principalmente el AD, mediante HRT III, y comprobamos si la correlación de estas características morfológicas es mayor en familias con GPAA que en sanas. Elegimos el láser confocal de barrido de última generación, HRT III, porque es una prueba altamente reproducible y validada en el estudio de la morfología de la papila. La variable principal escogida para el estudio es el AD por ser un parámetro

morfológico que presenta un tamaño estable en el individuo adulto y que no se afecta por la patogenia del glaucoma.

Además de los parámetros biométricos se estudia el espesor corneal central (ECC) en familias con GPAA y sanas. Otro objetivo secundario es la determinación de la correlación de las variables morfológicas de la papila, obtenidas por el HRT, y el ECC, entre hermanos de una misma familia, y las diferencias existentes en la morfología del NO entre familias con GPAA y sanas. También son evaluadas la correlación entre los parámetros biométricos del NO y el ECC, así como con la desviación media del campo visual.

Los resultados que se obtienen en esta Tesis Doctoral son reveladores. En primer lugar, se demuestra nuestra hipótesis principal. Existe una mayor correlación del AD entre padres con GPAA y sus hijos que entre padres e hijos de familias sanas. Además, este hecho, también se repite con otro parámetro muy importante en nuestra práctica clínica, la relación excavación/disco vertical.

Aunque no observamos una correlación significativa en el ECC entre individuos de una misma familia, vemos que el ECC de los padres con glaucoma, es sensiblemente menor que la de los padres sanos. Este resultado podría aportar información a un tema tan controvertido como es si el espesor corneal central fino es un factor riesgo para desarrollar glaucoma o es una consecuencia de la enfermedad.

Los individuos con antecedentes familiares directos con GPAA suscitan un gran interés ya que el objetivo en estos individuos es detectar la enfermedad en sus estadios más iniciales. El estudio del NO en este grupo ha demostrado que tres parámetros son significativamente menores que en los hijos sanos: el área del anillo, el volumen del anillo, y la curvatura horizontal de la capa de fibras nerviosas medido mediante sistema GPS.

En cuanto a las correlaciones entre los diferentes parámetros estereométricos obtenidos por el HRT, obtenemos que el área y volumen de la excavación, la relación E/D y anillo/disco, el volumen del anillo y la profundidad media y máxima de la excavación, se correlacionan entre los hijos de pacientes con GPAA.

Gracias al OHTS sabemos que el riesgo de desarrollar un daño glaucomatoso en el nervio óptico en pacientes con hipertensión ocular es mayor en ojos con ECC finas que en gruesas. Además, se ha argumentado que el ECC podría tener algún tipo de efecto en la resistencia de la cabeza del nervio óptico. Por estas razones hemos querido saber cuál es la relación entre el ECC y la morfología de la cabeza del nervio óptico. Hemos obtenido una correlación inversa entre el ECC y el área y volumen del anillo en el grupo de hijos de pacientes con GPAA. Entre los individuos de este grupo se encuentra, además, una correlación en el área y volumen de la excavación, la E/D y anillo/disco, el volumen del anillo y la profundidad media y máxima de la excavación.

Se sabe que discos ópticos grandes suelen tener excavaciones grandes y, discos pequeños, excavaciones pequeñas. Por ello hemos considerado importante conocer si existe relación entre los parámetros morfológicos más relevantes que estudia el HRT y el área del disco. Nuestros resultados sugieren que el AD está correlacionado de forma directa con el área de la excavación, el volumen de la excavación y la E/D vertical en familias con GPAA y con el área del anillo en familias sanas.

Finalmente, hemos querido conocer la relación existente entre las distintas características morfológicas del NO entre sí, en los diferentes grupos. La profundidad media y máxima de la excavación se correlaciona de forma directa con el área y volumen de la excavación, E/D total y vertical y de forma inversa con el cociente anillo/ disco y el área del anillo, tanto en padres como en hijos de familias con GPAA y en familias sanas. La desviación media del campo visual en los pacientes con glaucoma se correlaciona de forma inversa con el área de la excavación, E/D total y vertical, y directamente con el área y volumen del anillo, cociente anillo/disco y espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina.

De todo lo anteriormente mencionado, podemos extraer diversas conclusiones:

Existe una mayor correlación en el AD entre padres con GPAA y sus hijos que entre padres e hijos de familias sanas.

Los hijos de padres con GPAA se diferencian de los sanos en una menor área y volumen del anillo y en la curvatura horizontal de la capa de fibras nerviosas medido mediante sistema GPS. Los padres con glaucoma se diferencian de los sanos en un menor

espesor corneal central.

No observamos una correlación significativa en el ECC entre los individuos de una misma familia.

Existe mayor correlación entre padres con glaucoma y sus hijos en la relación excavación/disco vertical que entre padres e hijos sanos.

El área y volumen de la excavación, la E/D y anillo/disco, el volumen del anillo y la profundidad media y máxima de la excavación se correlacionan significativamente entre los hijos de pacientes con GPAA.

El AD está correlacionado de forma directa con el área de la excavación, el volumen de la excavación y la E/D vertical en padres con GPAA y sus hijos y con el área del anillo en padres sanos y sus hijos.

La profundidad media y máxima de la excavación se correlaciona de forma directa con el área y volumen de la excavación, E/D total y vertical, y de forma inversa con el cociente anillo/ disco y el área del anillo, tanto en padres como en hijos de familias con GPAA y en familias sanas.

La desviación media del campo visual en los pacientes con glaucoma se correlaciona de forma inversa con el área de la excavación, E/D total y vertical, y directamente con el área y volumen del anillo, cociente anillo/disco y espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina.

El ECC, se correlaciona de forma inversa con el área y volumen del anillo en los hijos de pacientes con GPAA.

SUMMARY

The study of the optic nerve's morphology is important for the diagnosis and following of primary open-angle glaucoma (POAG). The structural changes of the optic nerve (ON) often precede the development of a defect in the visual field.

Many publications talk about the heritability of different ON morphometric parameters. They are primarily based on the study of twins and comparing ON photographs of dizygotic and monozygotic twins. However, there are few studies in which the heritability of the papilla's morphological characteristics from parents to children is analyzed, and even less, in which the analysis has been carried out with the fiber layer analyzer HRT III.

As a result of the above there are raised several questions that generate our working hypothesis. It is well known that the disc area (DA) and the most of the ON's morphological parameters are similar in subjects with the same genetic make-up, but what is the correlation between parents and children of the same family? And even more, is that correlation higher in glaucoma families than in healthy? Which corneal thickness correlation is in these families? What optic nerve parameters are associated with? How can we differentiate the optic nerve of an individual at risk for glaucoma, with a relative affected, from a healthy one?

The objective of this thesis is to answer all these questions by a prospective observational study in which people who represents all groups (POAG parents, their children, healthy parents and their children) are included. We study the biometric data of ON, mainly DA by HRT III, and check if the correlation of these morphological features is greater in families with POAG than in healthy. We chose the last confocal scanning laser generation, HRT III, because it is highly reproducible and validated in the study of the morphology of the ON. The mainly endpoint chosen for this study is DA, because it is a morphological parameter, it has a stable size in adults and it is not affected by glaucoma pathogenesis.

In addition to the biometric parameters, the central corneal thickness (CCT) is studied in families with POAG and healthy. Another secondary objective is to determine the correlation of morphological variables of the papilla, obtained by the HRT, and CCT between siblings of the same family and the differences in ON's morphology between families with POAG and healthy. They are also evaluated the correlation between the ON's biometric parameters, and the CCT, and the visual field's mean deviation.

The results obtained in this thesis are revealing. First, our main hypothesis is demonstrated. There is a higher AD correlation between POAG parents and their children than between healthy parents and children. Moreover, this fact also applies to another very important parameter in our clinical practice, vertical cup/disc (C/D) ratio.

Although we did not observe a significant correlation in CCT among individuals of the same family, we see that POAG parents' CCT is significantly lower than in healthy parents. This result provide information to so controversial issue, which is if the thin central corneal thickness is a risk factor for developing glaucoma or it is a consequence of the disease.

Individuals with a family history of POAG rise great interest because the goal in these individuals is to detect the disease in its early stages. The study of ON in this group has shown that three parameters are singnificatly lower than in healthy children: ring area, ring volume, and horizontal curvature of the nerve fiber layer measured by GPS.

Regarding the correlations between different stereometric parameters obtained by the HRT, we obtain that excavation area and volume, the C/D and ring/disc ratio, ring volume and mean and maximum excavation depth, are correlated among children of POAG patients.

Thanks to OHTS we know that the risk of developing glaucomatous damage in the optic nerve in ocular hypertension patients are increased in eyes with thin ECC. It has also been argued that the CCT could have any effect on the optic nerve head's resistance. Therefore, we want to know the relationship between the CCT and the morphology of the optic nerve head. We have obtained an inverse correlation between the CCT and the ring area and ring volume in the group of POAG patients' children. Among individuals in this

group also is founded a correlation in excavation area and excavation volume, C/D and ring/disc ratio, ring volume and the mean and maximum excavation depth.

It is known that large disks often have large excavations and small discs, small excavations. Therefore we believe it is important to know whether there is a relationship between the most relevant morphological parameters that HRT provide and DA. Our results suggest that DA is directly correlated with excavation area, excavation volume and vertical C/D in families with POAG, and ring area in healthy families.

Finally, we wanted to know if there is a interrelation among the different morphological characteristics of ON in different groups. Mean and maximum excavation depth is directly correlated with excavation area and volume, total and vertical C/D and, inversely with ring/disc ratio and the ring area, in both, POAG families and healthy families. The mean deviation of the visual field in glaucoma patients is inversely correlated with excavation area, total and vertical C/D and directly with ring area and volume, ring/disc ratio and layer retinal nerve fibers thickness.

In conclusion:

There is a higher correlation in AD between POAG parents and their children than between healthy parents and their children.

POAG parents' children differ from healthy in a smaller ring area and volume and in the horizontal curvature of the nerve fiber layer measured by GPS. Glaucoma parents differ from healthy in a less CCT.

We do not observe a significant correlation between the CCT neither individuals of POAG family nor healthy.

There is a higher correlation between POAG parents and their children in the vertical C/D than between parents and healthy children.

Excavation area and volume, C/D and ring/disc ratio, ring volume and the mean and maximum excavation depth are significantly correlated among the children of POAG patients.

DA is directly correlated with excavation area, excavation volume and vertical C/D in POAG parents and their children and with ring area in healthy parents and their children.

Mean and maximum excavation depth is directly correlated with the excavation area and volume, total and vertical C/D and inversely with the ring/disc ratio and the ring area, in both, POAG and healthy families.

Mean deviation of the visual field in glaucoma patients is inversely correlated with excavation area, total and vertical C/D and directly with ring area and volume, ring/disc ratio and layer retinal nerve fibers thickness.

CCT is inversely correlated with the ring area and volumes in the offspring of patients with POAG .

ÍNDICE

LEYENDA DE ABREVIATURAS	I
FIGURAS	III
TABLAS	V
INTRODUCCIÓN	1
Sección 1: Aspectos Anatómicos	3
1. EMBRIOGÉNESIS	3
2. ANATOMÍA DEL NERVIO ÓPTICO	6
3. MORFOLOGÍA DE LA CABEZA DEL NERVIO ÓPTICO	12
4. DIMENSIONES DEL NERVIO ÓPTICO	14
4.1. Dimensiones del disco y la excavación	14
4.2. Dimensiones del anillo neuroretiniano	16
5. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CONFIGURACIÓN DEL NERVIO ÓPTICO	19
5.1. Raza	19
5.2. Género	19
5.3. Refracción	19
5.4. Edad	20
5.5. Otros factores	21
6. DETERMINACIÓN GENÉTICA EN LA MORFOLOGÍA DEL NERVIO ÓPTICO	21
7. Córnea	23
7.1. Generalidades	23
7.2. Factores que influyen en el espesor corneal	24
7.3. Determinación genética del espesor corneal central	26
8. MÉTODOS DE EXPLORACIÓN DEL NERVIO ÓPTICO	28
8.1. Pruebas funcionales	28
8.1.1. PRUEBAS ELECTROFISIOLÓGICAS	28
8.1.2. PERIMETRÍA	30

8.2. Pruebas estructurales	32
8.2.1. FOTOGRAFÍAS ESTEREOSCÓPICAS	32
8.2.2. FOTOGRAFÍAS NO ESTEREOSCÓPICAS	33
8.2.3. BIOMICROSCOPIA CON LÁMPARA DE HENDIDURA	34
8.2.4. PLANIMETRÍA	34
8.2.5. HISTOMORFOMETRÍA	34
8.2.6. IMÁGENES COMPUTERIZADAS SEMIAUTOMÁTICAS	34
8.3. Otras pruebas de exploración	54
8.3.1. TONOMETRÍA	54
8.3.2. PAQUIMETRÍA	58
8.3.2.1. Espesor corneal central fino como factor de riesgo de Glaucoma	61
8.3.2.2. Espesor corneal central fino como consecuencia de Glaucoma	64
8.3.2.3. Tipos de paquímetros	67
Sección 2: Glaucoma	69
1. HISTORIA	69
2. EPIDEMIOLOGÍA	70
3. TIPOS DE GLAUCOMA	71
4. CAMBIOS MORFOLÓGICOS DE LA CABEZA DEL NERVIO ÓPTICO	73
4.1. Patrones clínicos	73
4.2. Remodelación de la lámina cribosa	75
4.3. Signos vasculares	78
4.4. Cambio peripapilares	79
5. BASE GENÉTICA DEL GLAUCOMA	79
HIPÓTESIS	83
1. HIPÓTESIS	85
1.1. Hipótesis principal	85
1.2. Hipótesis secundarias	85
2. OBJETIVOS	86
2.1. Objetivo principal	86
2.2. Objetivos secundarios	86

MATERIAL Y MÉTODO	89
1. ELECCIÓN DE LA MUESTRA	91
2. ASPECTOS BIOÉTICOS	91
3. CRITERIOS DE SELECCIÓN	91
4. GRUPOS DE ESTUDIO	93
5. EXPLORACIÓN	95
6. DISEÑO DEL ESTUDIO	99
6.1. Objetivo principal	100
6.2. Objetivos secundarios	100
 RESULTADOS	 109
1. CORRELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS ENTRE PADRES E HIJOS DE FAMILIAS CON GPAA Y SANAS	111
2. DIFERENCIAS DE LAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS ENTRE PADRES E HIJOS DE FAMILIAS CON GPAA Y SANAS	123
3. CORRELACIÓN DEL ESPESOR CORNEAL CENTRAL ENTE PADRES E HIJOS DE FAMILIAS CON GPAA Y SANAS	125
4. CORRELACIÓN ENTRE EL ÁREA DEL DISCO Y EL RESTO DE PARÁMETROS ESTEREOMÉTRICOS EN FAMILIAS CON GPAA Y SANAS	129
5. CORRELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS BIOMÉTRICOS DEL NERVIO ÓPTICO EN FAMILIAS CON GPAA Y SANAS	134
5.1. Correlación entre la desviación media y los parámetros estereométricos del NO en pacientes con GPAA	135
6. CORRELACIÓN ENTRE EL ESPESOR CORNEAL CENTRAL Y LOS PARÁMETROS ESTEREOMÉTRICOS DEL DISCO ÓPTICO EN FAMILIAS CON GPAA Y SANAS	137
 DISCUSIÓN	 141
1. CORRELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS EN FAMILIAS CON GPAA Y SANAS	143
2. DIFERENCIAS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL NO Y ECC ENTRE FAMILIAS GPAA Y SANAS	149

3. CORRELACIÓN DEL ESPESOR CORNEAL EN FAMILIAS CON GPAA Y SANAS	157
4. CORRELACIÓN ENTRE EL ÁREA DEL DISCO Y EL RESTO DE PARÁMETROS MORFOLÓGICOS DEL NO	160
5. CORRELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS BIOMÉTRICOS DEL NERVIO ÓPTICO	164
5.1. Correlación entre la desviación media y los parámetros estereométricos del NO en pacientes con GPAA	165
6. CORRELACIÓN ENTRE EL ESPESOR CORNEAL CENTRAL Y LOS PARÁMETROS ESTEREOMÉTRICOS DEL NO	166
 CONCLUSIONES	 171
 BIBLIOGRAFÍA	 175

LEYENDA DE ABREVIATURAS

ACR: *Arteria central de la retina.*

ANR: *Anillo neurorretiniano.*

AV: *Agudeza Visual.*

ECC: *Espesor corneal central.*

EGPS: *European Glaucoma Prevention Study.*

E/P: *Cociente excavación/papila.*

CFNR: *Capa de fibras nerviosas de la retina.*

CV: *Campo visual.*

DM: *Desviación media.*

DFA: *Análisis de función discriminante.*

FSM: *Función discriminante de Mikelberg.*

GDX: *Analizador de fibras nerviosas.*

GJAA: *Glaucoma juvenil de ángulo abierto.*

GNT: *Glaucoma normotensional.*

GPAA: *Glaucoma primario de ángulo abierto.*

GPS: *Glaucoma Probability Score.*

HRT: *Tomografía retiniana de Heidelberg.*

HTO: *Hipertensión ocular.*

LC: *Lámina cribosa.*

mfERG: *Electrorretinograma multifocal.*

MRA: *Análisis de Regresión de Moorfields.*

MYOC: *Miocilina.*

NO: *Nervio óptico.*

OCT: *Tomografía de coherencia óptica.*

OHTS: *Ocular Hypertension Treatment Study.*

ORA: *Analizador de respuesta ocular.*

OPTN: *Optoneurina.*

PALOC: *Perimetría automatizada de longitud de onda corta.*

pERG: *Electrorretinograma patrón.*

PEV: *Potenciales Evocados Visuales.*

PIO: *Presión intraocular.*

RB: *Función discriminante de Burk.*

TCA: *Analizador de cambio topográfico.*

VCC: *Variable corneal compensadora.*

VCDR: *Relación excavación/disco vertical.*

FIGURAS

FIGURA 1: Partes del tubo neural.

FIGURA 2: Corte anteroposterior del ojo correspondiente a un feto de 15 semanas.

FIGURA 3: Anatomía del Nervio óptico.

FIGURA 4: Distribución de la capa de fibras nerviosas.

FIGURA 5: Nervio óptico sano.

FIGURA 6: Nervio óptico glaucomatoso.

FIGURA 7: Perimetría Humphrey y hoja de impresión

FIGURA 8: Estereofotografías.

FIGURA 9: GDX VCC y hoja de impresión.

FIGURA 10: OCT CIRRUS y hoja de impresión.

FIGURA 11: HRT III.

FIGURA 12: Hoja de impresión HRT III.

FIGURA 13: Nervio óptico en 3 Dimensiones.

FIGURA 14: Plano de referencia.

FIGURA 15: Análisis de Regresión de Moorfields.

FIGURA 16: Logaritmo del área del ANR.

FIGURA 17: Modelos topográficos del nervio óptico en GPS.

FIGURA 18: Tonómetro de Perkins.

FIGURA 19: Tonómetro Corvis.

FIGURA 20: Paquímetro ultrasónico.

FIGURA 21: Daño óptico glaucomatoso.

FIGURA 22: Nube de puntos de la correlación del área del disco entre padres con GPAA y sus hijos.

FIGURA 23: Nube de puntos de la correlación del cociente excavación /disco vertical entre padres con GPAA y sus hijos.

FIGURA 24: Nube de puntos de la Correlación del volumen de la excavación entre hijos de pacientes con GPAA.

FIGURA 25: Nube de puntos de la correlación la relación excavación/disco entre hijos de individuos con GPAA.

FIGURA 26: Nube de puntos de la correlación entre el área del disco y el volumen de la excavación en padres con GPAA.

FIGURA 27: Nube de puntos de la correlación entre el área del disco y el área de excavación en padres con GPAA.

FIGURA 28: Nube de puntos de la correlación entre el área del disco y la relación de la excavación/disco vertical en padres con GPAA.

FIGURA 29: Nube de puntos de la correlación entre el área del disco y el área de excavación en los hijos de pacientes con GPAA.

FIGURA 30: Nube de puntos de la correlación entre el área del disco y el volumen de excavación en los hijos de pacientes con GPAA.

FIGURA 31: Nube de puntos de la correlación entre el área de disco la relación excavación/disco vertical en los hijos de pacientes con GPAA.

FIGURA 32: Nube de puntos de la correlación entre el área del disco y la profundidad media de la excavación en los hijos de pacientes con GPAA.

FIGURA 33: Nube de puntos de la correlación entre la desviación media y el espesor de CFNR en pacientes con GPAA.

FIGURA 34: Nube de puntos de la correlación de la desviación media y el área del anillo en pacientes con GPAA.

FIGURA 35: Nube de puntos de la correlación del espesor corneal central y el área del anillo en hijos de pacientes con GPAA.

FIGURA 36: Nube de puntos de la correlación del espesor corneal central y el volumen del anillo en los hijos de pacientes con GPAA.

Las figuras 1, 2, 3, 5, 6 y 21 han sido realizadas por la artista Susana Santos Donoso.

TABLAS

TABLA 1: Vascularización de la cabeza del nervio óptico.

TABLA 2: Diferencias entre perimetría Octopus y Humphrey.

TABLA 3: Parámetros estereométricos del HRT III.

TABLA 4: Análisis de Función Discriminante.

TABLA 5: Características de la base de datos del MRA.

TABLA 6: Clasificación de glaucoma.

TABLA 7: Estadística descriptiva de los padres con GPAA.

TABLA 8: Estadística descriptiva de los hijos de pacientes con GPAA.

TABLA 9: Estadística descriptiva de los padres sanos.

TABLA 10: Estadística descriptiva de los hijos sanos.

TABLA 11: Correlación del área del disco entre padres con GPAA y sus hijos.

TABLA 12: Correlación del cociente excavación /disco (E/D) vertical entre padres con GPAA y sus hijos.

TABLA 13: Diferencias significativas entre padres con GPAA y padres sanos.

TABLA 14: Diferencias significativas entre hijos de pacientes con GPAA e hijos sanos.

TABLA 15: Correlación del espesor corneal central fino entre padres con GPAA y sus hijos.

TABLA 16: Correlación del espesor corneal central mediano entre padres con GPAA y sus hijos.

TABLA 17: Correlación del espesor corneal central grueso entre padres con GPAA y sus hijos.

TABLA 18: Correlación del espesor corneal central entre hermanos descendientes de individuos con GPAA.

TABLA 19: Correlación del espesor corneal central fino entre padres sanos e hijos sanos.

TABLA 20: Correlación del espesor corneal central mediano entre padres e hijos sanos.

TABLA 21: Correlación del espesor corneal central grueso entre padres sanos e hijos sanos.

TABLA 22: Correlación entre el área del disco y el área de la excavación en padres con GPAA.

TABLA 23: Correlación del área del disco y otros parámetros estereométricos entre los hijos de pacientes con GPAA.

TABLA 24: Correlación de los parámetros biométricos entre sí.

TABLA 25: Correlación entre el espesor corneal central y los parámetros estereométricos en hijos de pacientes con GPAA.

TABLA 26: Dimensiones normales del nervio óptico.

TABLA 27: Nivel de significación (p) de la diferencia de medias de los parámetros estereométricos ente grupos.

TABLA 28: Diferencia de medias de los parámetros estereométricos entre los hijos de pacientes con GPAA e hijos sanos.

TABLA 29: Valores medios y desviación estándar de los parámetros del GPS.

TABLA 30: Correlaciones significativas del área del disco con el resto de los parámetros estereométricos obtenidos por HRT III en individuos sin glaucoma.

TABLA 31: Correlación del área del disco en el resto de parámetros obtenidos por HRT III en pacientes con glaucoma.

TABLA 32: Correlación entre la profundidad media y máxima de la excavación y el resto de parámetros.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Sección 1: Aspectos anatómicos

1. EMBRIOGÉNESIS

Al comenzar la tercera semana de desarrollo, la hoja germinativa ectodérmica tiene forma de disco aplanado, algo más ancho en la región cefálica que caudal. De este ectodermo engrosado (placa neural) deriva el sistema nervioso central. Poco después sus bordes laterales se elevan y forman los pliegues neurales. Posteriormente se elevan más y se fusionan en la línea media formando el tubo neural. El extremo cefálico del tubo neural presenta tres dilataciones: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo.

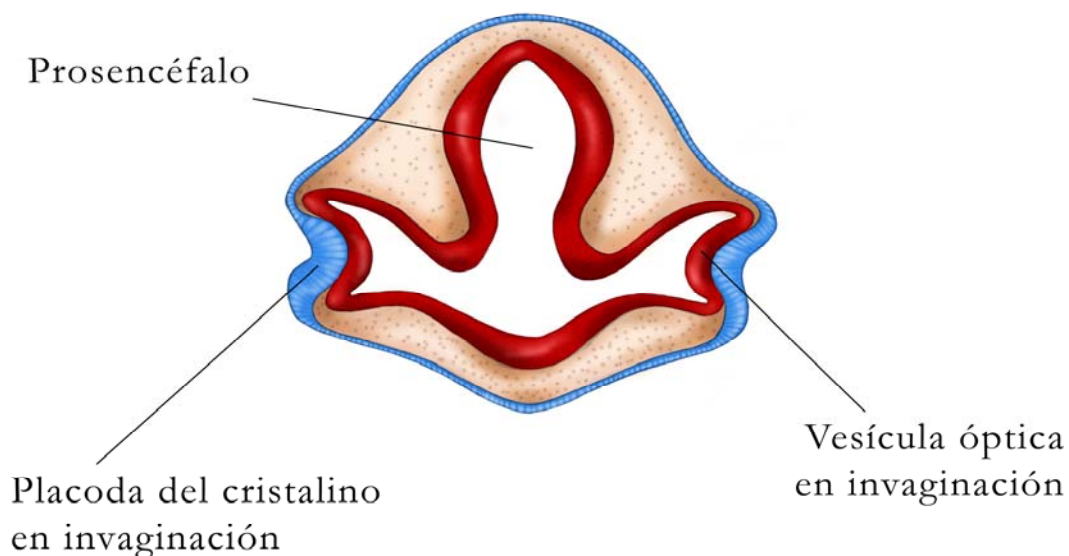


Figura 1: Partes del tubo neural.

A los 22 días de un embrión aparece la primera manifestación del ojo, en forma de dos surcos poco profundos por invaginación a cada lado del prosencéfalo. Al cerrarse el

tubo neural, estos surcos producen unas evaginaciones del prosencéfalo, las vesículas ópticas. Poco después, la vesícula óptica comienza a invaginarse y forma la cúpula óptica de doble pared (1) .

La cúpula óptica está unida al cerebro por el pedículo óptico, que tiene en la superficie ventral un surco, la fisura coroidea. Las fibras nerviosas de la retina que vuelven al cerebro se encuentran entre las células de la pared interna del pedículo. Durante la séptima semana se desarrolla la fisura coroidea, posteriormente se cierra y se forma un túnel estrecho dentro del pedículo óptico. Como consecuencia del número creciente de fibras nerviosas, la pared interna del pedículo crece hasta fusionarse con la pared externa. Las células de la capa interna forman una red de células de neuroglia. Así, el pedículo óptico se convierte en el nervio óptico (NO). La arteria hialoidea, que va por el centro del mismo, se convertirá posteriormente en la arteria central de la retina.

Hacia el final de la quinta semana el primordio del ojo está rodeado completamente por mesénquima laxo. Estas capas mesenquimáticas se diferencian por vacuolización, formando un espacio llamado cámara anterior del ojo, que divide al mesénquima en una capa interna por delante del cristalino y el iris, la membrana iridopupilar, y una capa externa, la sustancia propia de la córnea que continúa con la esclerótica. La córnea, de fuera hacia adentro está formada por: una capa epitelial derivada del ectodermo superficial; la sustancia propia o estroma que se continúa con la esclerótica; y una capa epitelial que rodea a la cámara anterior del ojo

Tanto el NO como la córnea tienen un origen embriológico común, el tubo neural que se forma a partir de la hoja germinativa ectodérmica. Uno de los objetivos de esta Tesis Doctoral es ver si existe alguna correlación entre el espesor corneal central (ECC) y los distintos parámetros del NO.

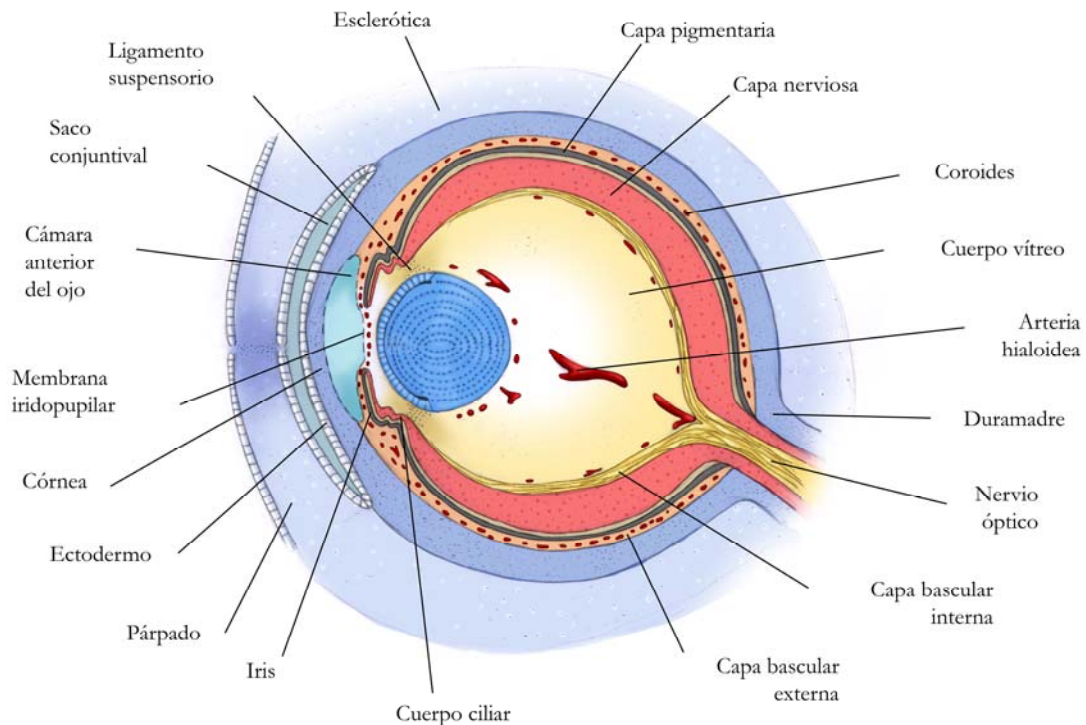


Figura 2: Corte anteroposterior del ojo correspondiente a un feto de 15 semanas.

Los factores que determinan las dimensiones individuales del NO no están claros. Los posibles mecanismos incluyen: un número diferente y un calibre variable de las fibras del NO (2-4), así como un diferente número y volumen de las células neurogliales, de las células ganglionares, y/o la variación del porcentaje de pérdida de células ganglionares durante la embriogénesis (2, 3, 5-8). Los tiempos para que se produzca la fijación final de la lámina cribosa (LC) escleral y/o el desalineamiento entre la fijación de la LC y el crecimiento de las fibras del NO durante la embriogénesis pueden ser diferentes (2, 3).

El número de axones aumenta rápidamente durante las primeras 10 semanas de la vida embriogénica, con un pico que dobla en número la media de un adulto (9). Este periodo va seguido de 3-4 semanas en el que el número de axones del NO se mantiene constante, después del cual se presenta un rápido descenso. Posteriormente el número de axones desciende a un ritmo más lento desde los primeros meses tras el nacimiento hasta alcanzar la media en un adulto, aproximadamente de 1,2 millones de axones (2, 9).

2. ANATOMÍA DEL NERVIÓ ÓPTICO

La cabeza del NO es la porción distal del mismo susceptible a los cambios provocados por la presión intraocular (PIO) (10).

La cabeza del NO está compuesta de fibras nerviosas. Éstas se originan en la capa de células ganglionares de la retina y convergen desde todos los puntos de la retina hasta llegar a la cabeza del nervio (10) . Por la superficie de la cabeza del nervio, estas bandas axonales salen del globo a través del canal escleral por la LC (10).

La cabeza del NO está dividida, estructuralmente, en 4 porciones desde su posición anterior a posterior (10, 11):

- Capa de fibras nerviosas superficial

Es la porción más interna de la cabeza del NO, formada predominantemente por fibras nerviosas. En el mono rhesus esta capa está compuesta en un 94% de axones y un 5% de astrocitos (12). Los haces axonales adquieren progresivamente más tejido interaxonal glial en la porción intraocular de la cabeza del NO que la sigue (12).

- Región prelaminar

Esta región también se llama porción anterior de la LC (13). Las estructuras predominantes en este nivel son los axones y astrocitos, con un significativo aumento en la cantidad de tejido astrogial (10).

- Región de la LC

Esta porción contiene láminas fenestradas de tejido conectivo y fibras elásticas. Los fascículos neuronales salen del ojo a través de estas fenestraciones (10).

- Región retrolaminar

Esta porción está caracterizada por un descenso en los astrocitos y mielina proporcionada por oligodendrocitos. Los axones se encuentran rodeados de septos de tejido conectivo (10).

2.1. Astroglía

La astroglía está formada por una capa continua entre las fibras nerviosas y los vasos sanguíneos (10, 14). Los astrocitos se unen por “gap junctions”, que son uniones fuertes pero con múltiples huecos en su parte externa (10, 15). Se han descrito astrocitos finos y gruesos. Los finos acompañan los axones en la capa de fibras nerviosas, y los gruesos dirigen a los axones desde la región prelaminar a la laminar (10, 16).

El tejido astroglial también proporciona una cubierta en las distintas partes de la cabeza del NO (10). La membrana limitante interna de Elschnig separa al NO del vítreo y continua con la membrana limitante interna de la retina (10, 14, 17). La porción central de la membrana limitante interna se llama el menisco central de Kuhnt (10, 17). Las células de Müller son el elemento constitucional mayor del tejido intermediario de Kuhnt (18), el cual separa el NO de la retina, y el tejido limitante de Jacoby separa al nervio de la coroides (13, 17).

2.2. Tejido conectivo

2.2.1. LÁMINA CRIBOSA

La LC consiste en una estructura porosa de la esclera, por donde viajan los axones del NO desde la retina hacia el cerebro (19, 20). Consiste en láminas fenestradas de tejido conectivo, fibras elásticas y astrocitos (13). Los astrocitos responden a los cambios en la PIO que se produce en el glaucoma, provocando una pérdida axonal y cambios en la degeneración de las células ganglionares de la retina a nivel de la LC (21). El hialuronato envuelve a las vainas de mielina a nivel de la porción retrolaminar, jugando un papel importante en el mantenimiento de las propiedades hidrodinámicas de la matriz extracelular (10). El hialuronato disminuye con la edad y se reduce aún más en el glaucoma de ángulo abierto, posiblemente aumentando la susceptibilidad a la elevación de la PIO (22). La LC es, significativamente, más fina en los ojos glaucomatosos (23). Las porciones superior e inferior, comparadas con la nasal y temporal, tienen poros con áreas más grandes y soporte de células ganglionares y tejido conectivo más fina (24).

La LC contiene una matriz extracelular especializada, compuesta de colágeno tipo I - VI, laminina y fibronectina (10, 20, 25).

Los discos ópticos grandes tienen un área total de LC grande, y más poros que los discos ópticos pequeños (26, 27). Así pueden permitir más espacio para las fibras nerviosas y reducen la compresión local a los axones (19).

En los últimos años se está estudiando los cambios que la microestructura de la LC sufre en ojos glaucomatosos. Estos cambios se explicarán con detalle en el apartado de Glaucoma de esta Tesis Doctoral.

2.2.2. VAINAS DE MIELINA

El tejido limítrofe de Elschnig es un anillo de tejido conectivo que se extiende entre la coroides y los tejidos del NO, en especial en la parte temporal (17). Posterior al globo, el NO está rodeado por vainas meníngeas, que consisten en células meningoteliales o mesoteliales (28).

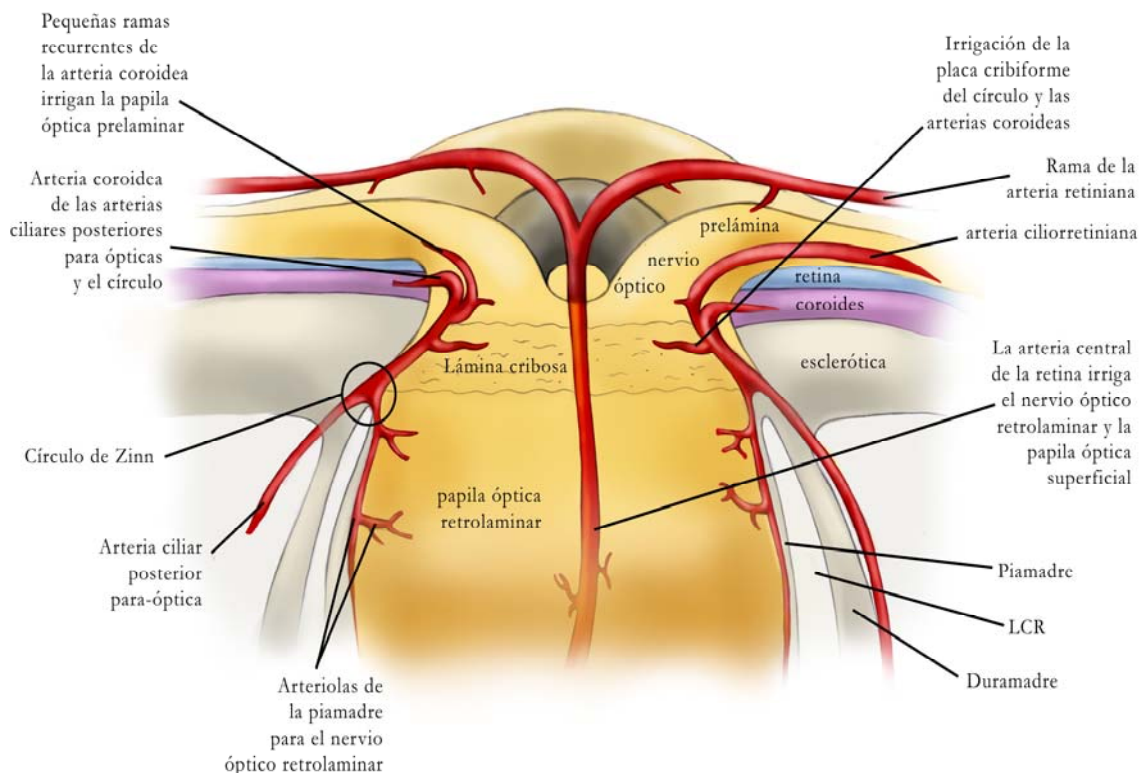


Figura 3: Anatomía del Nervio óptico.

2.3. Capa de fibras nerviosas

Los axones atraviesan las capas de fibras nerviosas desde los cuerpos de las células ganglionares a la cabeza del NO, distribuidas en un patrón característico. Las fibras desde la periferia temporal se originan a cada lado de una línea horizontal divisoria, el rafe medial, mientras que, aquéllas que vienen de la retina central forman las fibras papilomaculares. Las fibras nasales llevan un camino más directo hacia la cabeza del NO (10). Los haces axonales varían de tamaño, con fibras más grandes según vienen de retina más periférica (29).

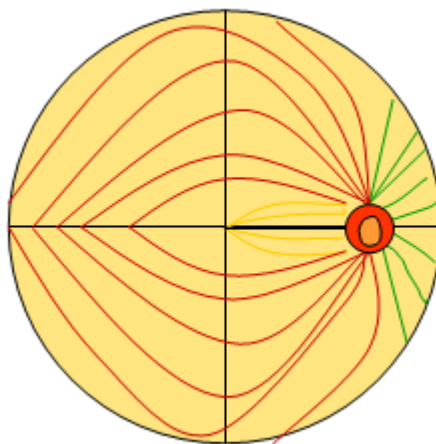


Figura 4: Distribución de la capa de fibras nerviosas.

Hay un incremento del total de fibras nerviosas y de fotorreceptores con el aumento del tamaño del disco óptico y del ANR (2, 30-32); aunque algunos estudios no apoyan este hallazgo (2, 33, 34).

Se considera normal en personas sanas un número de fibras nerviosas de 750.000-1.500.000 (19, 32-37).

Se acepta que puede existir una asimetría en la cantidad total de fibras nerviosas entre los dos ojos de un mismo individuo (2, 3). En un 25% hay una diferencia de <100000 fibras nerviosas entre los dos ojos; en el 56% una diferencia de <200000 fibras; en el 81% una diferencia de <300000 fibras; en el 94% una diferencia de <400000 fibras y 100% una diferencia de <500000 fibras (2, 32). La variación entre los dos ojos en el mismo individuo

puede correlacionarse con los hallazgos clínicos encontrados en la hipoplasia relativa, donde un NO es fisiológicamente más grande o más pequeño que el contralateral (2). Dependiendo del grado de hipoplasia relativa puede haber un defecto pupilar aferente relativo en el ojo más pequeño, que se correlaciona con el hecho de tener menos fibras nerviosas que transmitan la información al cerebro (2, 38). Además existe una constricción generalizada del campo visual en el ojo con el disco óptico más pequeño (2, 39, 40). Este hallazgo puede relacionarse con la dominancia ocular y con la agudeza visual, donde el ojo con el nervio más grande sea el que tenga mejor agudeza visual. Los colores también pueden aparecer más saturados en estos ojos (39).

Se ha demostrado que la densidad de fibras nerviosas por área de disco es más alta en los discos ópticos pequeños (2, 32). Esto indica una aglomeración de las fibras nerviosas en los discos ópticos pequeños comparado con los grandes (2, 32). Sin embargo, ya que los nervios grandes tienen normalmente más fibras nerviosas, el tamaño del disco óptico es especialmente importante cuando se quiere detectar glaucoma. Los nervios ópticos grandes tienen una relación excavación/disco grande, por lo que pacientes con nervios ópticos más grandes de la media pueden ser erróneamente diagnosticados de glaucoma. En pacientes con nervios ópticos más pequeños el glaucoma suele infradiagnosticarse. Los individuos con nervios ópticos grandes tienen menos riesgo de glaucoma que los individuos con nervios ópticos pequeños, ya que tienen mayor número de fibras nerviosas (2, 32).

2.4. Axones de la cabeza del nervio óptico

Las fibras nerviosas arcuatas ocupan las porciones temporales superior e inferior de la cabeza del NO. Los axones desde la retina periférica toman una posición más periférica en la cabeza del NO (41). Las fibras arcuatas son las más susceptibles a un daño glaucomatoso incipiente (10).

Las fibras papilomaculares se extienden por, aproximadamente, un tercio del NO distal, principalmente temporal inferior donde la densidad de los axones es más alta (42, 43). Éstas se entremezclan con las fibras extramaculares, las cuales pueden explicar el mantenimiento de la visión central durante el daño glaucomatoso inicial (10).

2.5. Circulación

2.5.1. ARTERIAL

La circulación de la arteria ciliar posterior es el suministro sanguíneo principal de la cabeza del NO (10, 44), excepto en la capa de fibras nerviosas que se nutre de la circulación retiniana. Este suministro tiene una distribución sectorial (10, 45).

Las cuatro divisiones de la cabeza del NO se correlacionan con circulación en cuatro partes (10) .

La capa de fibras nerviosas superficial está irrigada principalmente por ramas arteriolares de la arteria central de la retina (ACR) (44) que se anastomosan con vasos de la región prelaminar (46) y continua junto con los vasos retinianos peripapilares y los capilares radiales peripapilares largos (11).

La región temporal puede estar irrigada por uno o más vasos derivados de la circulación de la arteria ciliar posterior en la región prelaminar más profunda, la cual, ocasionalmente se agranda para formar las arterias cilioretinianas que, frecuentemente, suministran al correspondiente sector de la capa superficial (45). En los monos rhesus ancianos, la oclusión de la arteria central de la retina de menos de 100 minutos no produce, aparentemente, evidencia de daño en el NO. Sin embargo, una oclusión de más duración produce un grado variable de daño (47).

Las regiones prelaminar y laminar están irrigadas primordialmente por las arterias ciliares cortas posteriores. Éstas forman una anastomosis arterial circular perineural a nivel escleral llamado círculo de Zinn-Haller (10, 11, 46). Las ramas de este círculo penetran en el NO para irrigar a las regiones prelaminar, laminar y la coroides peripapilar (44). El círculo de Zinn-Haller no está presente en todos los ojos. En este caso, ramas directas de las arterias ciliares cortas posteriores suministran al NO anterior. La coroides peripapilar puede contribuir también a la irrigación de esta parte anterior (10, 11, 46).

La región retrolaminar está irrigada por las circulaciones ciliar y retiniana. Las arterias ciliares cortas posteriores medial y lateral periópticas se anastomosan para formar también el círculo de Zinn-Haller (10, 48). Esta anastomosis de la parte perióptica del

nervio, que suministra al NO retrolaminar, se ha encontrado de manera completa en un 75% (48).

REGIÓN DEL NO	VASCULARIZACIÓN
CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS	Ramas de la ACR Vasos ciliares prelaminares Arterias ciliarretinianas
REGIÓN PRELAMINAR	Vasos ciliares Círculo de Zinn-Haller
LÁMINA CRIBOSA	Vasos ciliares Círculo de Zinn-Haller Ramas de la ACR (escasa)
REGIÓN POSTLAMINAR	Ramas de la ACR (zona axial) Ramas de la piamadre (zona periférica)

Tabla 1: Vascularización de la cabeza del Nervio Óptico.

2.5.2. DRENAJE VENOSO

El drenaje venoso de la cabeza del NO se produce casi en su totalidad a través de la vena central de la retina (10, 44), aunque una pequeña porción se produce a través del sistema coroideo (10, 49). Ocasionalmente, estas comunicaciones se amplían a venas retinociliares, las cuales drenan desde la retina a la circulación coroidea, o a las venas ciliópticas, que a su vez drenan a la vena central de la retina (10, 50).

3. MORFOLOGÍA DE LA CABEZA DEL NERVIÓPTICO

La evaluación clínica del NO requiere la inspección de la excavación óptica, el ANR y las zonas peripapilares coriorretinianas (51). El margen del disco óptico está definido por el borde interno del anillo escleral peripapilar (Anillo de Elschnig) (51). El margen de la

excavación óptica está determinado por el contorno y es coexistente con el límite interno del ANR (51).

La apariencia oftalmoscópica de la cabeza del NO es, generalmente, oval en el eje vertical (10) .

La parte central del disco normalmente contiene una depresión, la excavación, y un área de palidez que representa una ausencia, parcial o completa, de los axones, con una exposición de la LC (10). El tamaño y localización de la excavación y la palidez son normalmente la misma, pero no siempre es así, especialmente en casos de nervios patológicos, por lo que no deberían usarse como sinónimos (10, 52).

El ANR es el tejido entre la excavación y los márgenes del disco. Representa la localización de los axones y normalmente tiene un color rojo-anaranjado por su asociación a los capilares. Los vasos retinianos se montan por encima de la pared nasal de la excavación, con frecuencia doblándose sobre el margen de la excavación antes de cruzar el ANR hacia la retina (10).



Figura 5: Nervio óptico sano.

4. DIMENSIONES DEL NERVIO ÓPTICO

4.1. Dimensiones del disco y la excavación

El tamaño del disco óptico y de la excavación es altamente variable de una persona a otra (2, 3, 19, 51, 53).

El diámetro medio del disco óptico medio oscila entre 1,47 y 1,89 mm, dependiendo del método de medida y la diversidad de la población estudiada (2-8, 54-57).

El área media del disco óptico también está determinada $2,69 \pm 0,70 \text{ mm}^2$ (0,80 mm^2 a 5,54 mm^2) (2, 3, 30, 56, 58, 59) (23, 51) (60) (61).

La forma del disco óptico, aunque presenta unavariación interindividual. (51), es ligeramente ovalada, con el eje vertical de $1,92 \pm 0,29 \text{ mm}$ (0,96-2,91 mm), y el horizontal de $1,76 \pm 0,31 \text{ mm}$ (0,91-2,61), siendo el vertical aproximadamente un 7-10% mayor (2, 3).

El área media de la excavación óptica es de $0,72 \pm 0,70 \text{ mm}^2$ (0,00 – 3,41 mm^2).

El diámetro medio de la excavación óptica se puede dividir en un componente vertical y otro horizontal. El diámetro horizontal medio es $0,83 \pm 0,58 \text{ mm}$ (0,00-2,08 mm) y el diámetro vertical de $0,77 \pm 0,55 \text{ mm}$ (0,00-2,13 mm) (2, 3), siendo el diámetro horizontal mayor en un 8% (3, 51).

Ya que el diámetro del disco óptico es ligeramente oval orientado verticalmente y la excavación horizontalmente, la media de la relación excavación/disco en ojos normales debería ser ligeramente mayor en la dimensión horizontal (2, 3). Jonas y col, encontraron que la relación excavación/disco era más pequeña en el eje vertical en <7% de los ojos normales (2, 3).

La relación excavación/disco también tiene una alta variación, con valores normales desde 0 hasta casi 0,9 (2, 3). La mayoría de los ojos tienen un cociente excavación/disco de 0 a 0,3 y sólo entre un 1-2% tienen una excavación/disco de 0,7 o mayor (10, 62). Sin embargo, en la visión estereoscópica, ha sido encontrada una distribución Gaussiana con una media de excavación/disco de 0,4 y en un 5% de 0,7 (63).

Un incremento en la asimetría del disco de 1,0 mm se asocia a un aumento de la asimetría en el diámetro de la excavación de aproximadamente 0,7 mm en la misma dirección (2, 64). Esta misma asociación entre el diámetro del disco y el diámetro de la excavación ha sido claramente demostrada en distintos estudios (2, 3, 55, 56, 65-67). Es más, un cociente excavación/disco alto es considerado fisiológico en los nervios ópticos grandes y puede ser considerado patológico en los discos ópticos pequeños (2, 68, 69).

La relación excavación/disco puede variar entre el ojo derecho e izquierdo de una misma persona con su correspondiente diferencia de tamaño entre los dos nervios ópticos. El disco óptico más grande tendrá normalmente una relación excavación/disco más grande y el disco óptico más pequeño tendrá fisiológicamente una relación más pequeña (2, 31, 32).

Jonas describió en un estudio con individuos con nervios ópticos normales que la diferencia entre los ojos derechos e izquierdos respecto a la relación excavación/disco es $>0,3$ en 1% de los individuos, $>0,2$ en el 4% y $>0,1$ en el 16% (3).

El área de la excavación y el volumen de la excavación también están correlacionados positivamente con la medida del área del disco (51, 55).

En esta Tesis Doctoral mediremos tanto el área del disco como otros parámetros morfológicos de la cabeza del NO en distintos grupos con glaucoma y sanos mediante láser confocal de barrido.

El tamaño del disco óptico es importante patogénicamente (2, 69). Los discos ópticos grandes tienen áreas de ANR grandes (2, 3, 55, 58, 66, 69), cocientes de excavación/disco grandes (31, 32), más fibras de NO (31, 32, 69), menos aglomeración de fibras nerviosas por milímetro cuadrado de área de disco (32, 69), una cantidad más alta de fotorreceptores retinianos (30, 69), una mayor área de superficie retiniana (69, 70) y mayor diámetro del globo vertical y horizontal (69, 70).

Uno de los objetivos de nuestro estudio es determinar si la correlación existente entre el área del disco y el resto de parámetros morfológicos del NO en pacientes con glaucoma es igual que en pacientes sanos.

Los nervios ópticos pequeños se han correlacionado significativamente con drusas del NO, pseudopapiledema, y con la neuropatía isquémica anterior no arterítica (2, 71-75). La ambliopía o la baja agudeza visual, la hipoplasia y el estrabismo también han sido asociados con nervios ópticos pequeños (2, 38, 76).

La neuropatía óptica isquémica anterior y las oclusiones venosas ocurren con mayor frecuencia en nervios ópticos con tamaños considerados normales (2, 69).

Los macrodiscos son aquellos discos ópticos con un tamaño mayor a lo normal, mientras que los microdiscos se refieren a tamaños más pequeños de lo considerado normal (2). Basado en la distribución de la curva de Gauss, sólo un 2,28% de los discos ópticos están dentro de estas categorías (2, 3).

Se definen como macrodiscos aquellos discos ópticos cuya área es mayor de 4,09 mm² (2, 3, 68, 69), y se clasifican en primarios o secundariamente adquiridos (2, 69). Son microdiscos aquellos discos ópticos con un área más pequeña de 1,29 mm² (2, 3, 69).

Los macrodiscos primarios pueden ser asintomáticos, sin ningún defecto morfológico y funcional, o sintomáticos, con defectos tales como foseta óptica, Síndrome de Morning-Glory o asociarse a colobomas (2, 69).

Los macrodiscos secundarios generalmente están asociados a alta miopía y pueden aumentar su tamaño después del nacimiento (2, 77).

4.2. Dimensiones del anillo neurorretiniano

El ANR es un indicador importante de la patología del NO además del objetivo de la evaluación oftalmoscópica, ya que es la suma intrapapilar de las fibras retinianas y del NO (2, 55, 67, 69, 78-82). El tamaño normal del ANR muestra una alta variabilidad interindividual (2, 3, 55-57, 67, 69, 78).

La media del área del ANR está en un rango de 0,80 a 4,66 mm² ($1,97 \pm 0,50$ mm²) (2, 3).

El ANR normalmente es más ancho en la parte inferior, seguida de la superior, nasal y después del anillo temporal, lo que se conoce como “regla ISNT” (2, 3, 51, 67, 83). Ésto está causado por varios factores (2):

- El diámetro de las arteriolas retinianas, las cuales, son significativamente más anchas en la arcada inferotemporal que en la superotemporal (67, 69, 84, 85).
- La mayor visibilidad y detectabilidad de los haces de fibras nerviosas en la arcada inferotemporal (67, 69, 85, 86).
- La localización de la foveola $0,53 \pm 0,34$ mm inferior al centro del disco óptico (67, 69, 86).
- La morfología de la LC con los poros más grandes y menos cantidad de tejido conectivo en las regiones inferior y superior, comparada con la temporal y la nasal (27, 57, 67, 69).
- El diámetro y la distribución de las fibras nerviosas en el disco óptico (32, 33, 42, 67, 69).

La regla “ISNT” parece cumplirse en un 79% de individuos sanos (frente a un 28% de pacientes con glaucoma) (51, 87).

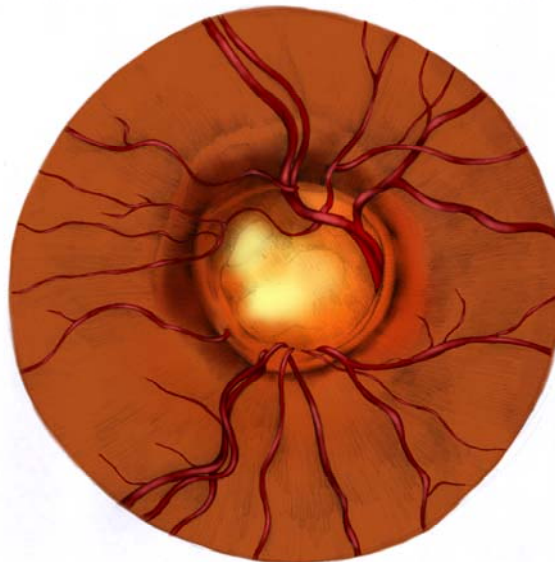


Figura 6: Nervio óptico glaucomatoso.

Los cambios en el anillo neuroretiniano (ANR) de un ojo con glaucoma producen cambios en la excavación, así como en la pérdida de campo visual. La relación excavación/disco es sólo una medida indirecta de la cantidad de tejido neuronal en la cabeza del NO y puede ser engañosa porque un diámetro del disco óptico más grande puede estar asociado con un anillo más fino y a una excavación más ancha y larga, a pesar de un número estable de axones (10, 88).

El área del ANR ha sido correlacionada positivamente con el área del disco óptico (2, 42, 51, 53, 55, 67, 89). Discos ópticos grandes tienen áreas de anillo grandes y los discos ópticos más pequeños tienen área de anillos más pequeñas (2). Esta relación es importante para el diagnóstico de glaucoma (67, 69) y ha sido tenido en cuenta en estudios de detección temprana de daño glaucomatoso (67, 90).

El diámetro medio de los axones es de $0,72 \pm 0,07 \mu$, con un diámetro medio más pequeño de las fibras en la porción inferotemporal del disco óptico que en aquellas de la porción superonasal. Además la densidad axonal es mayor en el segmento inferotemporal. Este hallazgo corresponde con el hecho de que la mayor parte del haz papilomacular entra en la cabeza del NO por este área (2, 42).

El incremento del área del anillo con el aumento del tamaño del disco es más marcado en el segmento inferior, seguido del superior y finalmente del temporal (67). La proporción del área del anillo del segmento del disco en la posición de las 6 horas sobre el total del anillo está estadísticamente correlacionado con el tamaño del disco ($r=0,294$, $p<0,0001$); y esta correlación es más alta en los discos ópticos grandes que en los pequeños (67). La proporción del área del anillo del segmento temporal sobre el total del anillo es más alta en discos ópticos pequeños que en los grandes. La forma del anillo es independiente del área del disco (67).

5. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CONFIGURACIÓN DEL NERVIO ÓPTICO

5.1. Raza

Los parámetros del NO tienen variaciones raciales. En cuanto al cociente excavación/disco en adultos jóvenes, se ha estimado que es de 0,4 en blancos, 0,55 en asiáticos e hispanos y 0,6 en afroamericanos (2).

El área del disco, la relación excavación/papila (E/P) y el volumen de la excavación son más grandes en afroamericanos que en blancos (19, 58, 59, 91).

Parámetros como el volumen de la excavación, la profundidad máxima de excavación y el cociente vertical excavación/disco, estudiados con el láser confocal de barrido (Heidelberg Retinal Tomograph), son, también, más grandes en afroamericanos que en asiáticos, hispanos y blancos (92).

5.2. Sexo

La influencia del sexo en el tamaño del disco óptico es un tema muy controvertido (2, 19).

Muchos estudios muestran que el NO de las mujeres es ligeramente más pequeño que el de los hombres (37, 58, 93, 94). Así, mientras unos autores han encontrado que los hombres tienen los áreas del disco óptico consistentemente más grande que las mujeres (54, 58, 94), otros no encuentran diferencias significativas (95), y otros no han encontrado correlación (3, 56, 93, 96).

El Framingham Eye Study (que incluía datos de 1000 pacientes), encontró que las mujeres tienden a tener un cociente excavación/disco significativamente más pequeño que los hombres, tanto en su componente horizontal como en el vertical (97).

5.3. Refracción

Se ha estudiado el efecto de la refracción sobre la configuración del NO. La miopía e hipermetropía bajas-moderadas (-5,00 Dioptrías a +5,00 Dioptrías) no tienen correlación

significativa con el tamaño del disco óptico (2, 3, 56, 58, 95). Sin embargo, fuera de este rango existe una asociación con un tamaño de disco más grande en el caso de las altas miopías y a discos ópticos más pequeños en el caso de la hipermetropía (19, 58, 77). El área del disco aumenta linealmente en un $1,2\% \pm 0,15\%$ por cada dioptría de miopía y el área de la excavación, sin embargo, es independiente de la refracción (98).

5.4. Edad

No hay conclusiones consistentes sobre cómo afecta la edad en los parámetros del nervio óptico (19, 93). El 50% del crecimiento del disco óptico ocurre durante las primeras 20 semanas de gestación y se alcanza el 75% al nacimiento. El 95% del crecimiento del nervio tiene lugar durante el primer año de vida (99).

En la mayoría de los estudios publicados no se ha observado aumento del disco óptico posterior a los 3 años de edad (19, 56, 58, 82, 100-102). Otros han demostrado que tanto el área del disco como el de la excavación, así como el cociente excavación/disco aumentan con la edad, mientras que la capa de fibras nerviosas desciende (103).

Hay estudios en los que no se ha observado correlación entre el área del anillo del disco y la edad (3, 56, 94, 101, 104, 105); y otros en los que se han publicado que el área del anillo disminuye y/o el cociente excavación/disco aumenta con el aumento de la edad (66, 93, 95, 106-109). El ANR desciende entre un 0,28% y un 39% al año. El aumento del diámetro del cociente excavación/disco es de 0,1 entre los 30 y 70 años de edad (82, 93).

Gracias a estudios postmortem y estudios con láser confocal de barrido, sabemos que hay un descenso significativo de la cantidad de fibras nerviosas con el aumento de la edad (2, 32-34, 110, 111). La pérdida lineal anual oscila entre 4000 -5637 fibras según diversos estudios (32) (33, 34). Se calcula que la pérdida de fibras por década podría ser de 55000 (5% del NO) (2). Los cambios normales por la edad suponen una pérdida de un 25% de fibras del NO entre los 60 y 69 años (112). Clínicamente esta pérdida de fibras con la edad pueden suponer la observación de un agrandamiento generalizado del cociente excavación/disco sin que implique un glaucoma (2).

Existe un aumento del diámetro axonal con la edad, lo que sugiere una pérdida preferencial de los axones con el diámetro más pequeño con la edad (113). El glaucoma

puede hacer un daño no selectivo que afecta tanto a los axones con diámetro grande como pequeño (2, 32, 110, 113, 114)

5.5. Otros factores

- **PIO:** Muchos trabajos han estudiado las diferencias del tamaño del disco óptico entre pacientes con glaucoma de tensión normal, GPAA e individuos sin glaucoma (115-118). Para algunos autores el tamaño del disco es similar entre grupos (119-123), y para otros, es mayor en pacientes con glaucoma de tensión normal que en GPAA (117). Sin embargo, también se ha publicado que el tamaño del disco de los pacientes con hipertensión ocular es más pequeño que en glaucomas, aunque las diferencias fueron pequeñas (diámetro vertical del disco en GPAA de $1,56 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$ versus $1,49 \text{ mm} \pm 0,18 \text{ mm}$ en hipertensos) (122, 124). El área de la excavación aumenta con la elevación de la PIO (98, 125-128). El resto de cambios en las diferentes estructuras de la cabeza del NO se explican con detalle en el apartado de glaucoma. En esta Tesis Doctoral se ha estudiado las diferencias de tamaño del NO en los diferentes grupos de estudio, sanos y glaucomas.
- **Espesor corneal central (ECC):** Según algunos investigadores existe una relación inversa entre el ECC y el área del disco (129-131).

6. DETERMINACIÓN GENÉTICA EN LA MORFOLOGÍA DEL NERVIO ÓPTICO

Muchos componentes del NO tienen una alta heredabilidad, sugerente de una herencia poligénica multifactorial (51, 62, 132-139).

Se llama heredabilidad a la proporción de la variación fenotípica en una población atribuible a la variación genotípica entre individuos. Los análisis de heredabilidad estiman las contribuciones relativas de las diferencias entre factores genéticos y no genéticos a la varianza fenotípica total en una población.

La primera evaluación de heredabilidad del NO publicada fue la de la relación excavación/disco en 1975 (140). También hay estudios poblacionales que muestran una

correlación entre familiares de primer grado para los parámetros del disco óptico, especialmente la excavación, diámetros de disco y la relación excavación/disco (62, 141).

Existe una heredabilidad aproximada del 73% y del 66%, en el disco óptico y en los diámetros de la excavación respectivamente (133), que varía según los estudios (142), siendo mayor en niños de 7 a 15 años (82,7% y 78,6% respectivamente), lo que sugiere que la heredabilidad disminuye con la edad (133, 143). Para el área del anillo existe un componente genético de h^2 0,38 (133), un 77% de heredabilidad en el diámetro vertical del disco, un 70% para el diámetro vertical de la excavación, un 66% para la excavación/disco (143) y un 66% para el grosor de la capa de fibras nerviosas con una correlación mayor en monocigotos ($r=0,812$) que en dicigotos ($r=0,481$) (132).

No sólo la morfología del disco, sino también la retina que rodea al disco óptico está influenciada por la genética, incluida la atrofia peripapilar, a la cual se le ha encontrado una heredabilidad del 70% (134).

Pocos son los trabajos que estudian la heredabilidad con láser confocal de barrido. En 2007 se publicó un estudio con láser confocal de barrido en el que se vio que la heredabilidad estimada fue para el área del disco de 0,52, para el área del anillo 0,39 y para la medida de la forma de excavación 0,40 (144).

Se han observado diferencias en la relación excavación/disco media entre hermanos de hijos de padres sanos ($0,37 \pm 0,14$) y con glaucoma ($0,43 \pm 0,18$), lo que sugiere que el aumento de este cociente pueda ser un rasgo parcialmente heredado más que un rasgo puramente adquirido (145) (62) (146). En esta Tesis Doctoral se analizarán las diferencias en las características del NO entre individuos sanos y GPAA.

Se ha identificado el locus ATOH7 (homólogo 7 atonal) para el área del disco, área de la excavación, área del anillo y para la relación excavación/disco. El ATOH7 es un gen pequeño que tiene un papel clave en la embriogénesis ocular. La delección del ATOH7 causa $\geq 95\%$ de pérdida de las células ganglionares de la retina y la ausencia los NO, quiasma y tractos de fibras nerviosas en ratones con mutaciones homocigotas (139).

Hay distintos loci implicados en la herencia del área del disco. El primero está en el cromosoma 1p22, localizado entre el CDC7 (ciclo de división celular 7) y el TGFBR3 (Receptor 3 de transformación del factor de crecimiento beta). Otro loci está en el cromosoma 10q21.3-q22.1. Esta región incluye el gen MYPN (myopaladina), la ribonucleoproteína nuclear heterogénea H3 (2H9) (HNRNPH3); los dominios RUN y FYVE, que contienen el gen RUFY2; el gen homólogo de la helicasa para replicación del DNA (DNA2), y el gen transportador absoluto de la familia 25, miembro 16 (SLC25A16) (142). Sin embargo, la evidencia más significativa de la herencia del área del disco que se ha sido encontrada es entre la región ATOH7, descrita previamente, y el gen que contiene el dominio para la proteína biosíntesis de la fenacina-like (142).

Otro loci que se ha descrito implicado en la herencia del área del disco está en el cromosoma 16q12.1, gen llamado SALL1 (sal-like). Todas estas regiones explican el 2,7% de la variabilidad del área de disco óptico (142).

Los loci de interés en la relación excavación-disco vertical están en los cromosomas 9, 14, 10, 11, 13 y 22, y son: 9q21, 14q22-23, 10q21.3-q22.1, 11q13, 13q13, 22q12.1 (142). Como se puede observar uno de ellos (10q21.3-q22.1), está asociado tanto a la herencia del área del disco óptico como a la de la relación excavación-disco vertical. En estas Tesis Doctoral se estudiará, con láser confocal de barrido, la correlación entre estas dos características del NO que parecen compartir sitios genómicos.

7. CÓRNEA

Por la relevancia que tiene la córnea en nuestra investigación, se van a desarrollar en este apartado los aspectos más importantes del ECC.

7.1. Generalidades

La córnea es la porción anterior, transparente, de la cubierta externa del ojo. Es esférica pero parece algo elíptica anteriormente, debido a que el limbo es más prominente en sentido vertical. Es más delgada centralmente, con un promedio de aproximadamente 520 μm , mientras que la periferia tiene un espesor aproximado de 650 μm . El tercio central de la córnea, denominada zona óptica, es casi esférico, con un radio de curvatura de 780 μm . La superficie posterior es casi esférica con una curvatura aproximada de 680 μm . El poder de refracción neto de la córnea es de +43 dioptrías (147).

7.2. Factores que influyen en el espesor corneal

7.2.1. EDAD

Hay estudios que demuestran que no hay diferencias significativas en el ECC entre diferentes edades (148, 149). La evidencia de diferentes artículos sugieren que para la mayoría de individuos no hay cambios sustanciales en el espesor corneal desde la infancia (150). Sin embargo, esta conclusión sólo es válida para raza caucásica ya que para algunos grupos étnicos hay una disminución del ECC dependiente de la edad. El ECC en pretérminos es de 656 micras (151) lo que indica que la córnea está edematosa al nacimiento. Por otro lado, Ehlers publicó una media en recién nacidos de 545 micras (152). La media de ECC en recién nacidos a término es de aproximadamente 571-581 micras (152-155), algo mayor que en infancia y edad adulta y se mantiene estable durante la infancia y en la edad adulta (150, 156, 157). A partir de los 65 años existe una disminución de la densidad celular de 0,6% por año (158) (159) y de la función endotelial de aproximadamente un 10%, ligado a una alteración en su morfología (160). En el estudio del OHTS (161) se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la edad y el espesor corneal central, correspondiendo a un adelgazamiento de 6,3 μm por década. Estos resultados son parecidos a los encontrados por Foster, que publica un adelgazamiento de 4,8 μm micras por década en varones y de 6,2 μm por década en mujeres (162). El grosor corneal periférico y paracentral también tienden a ser más finos con la edad (163).

7.2.2. SEXO

El papel del sexo en el estudio del ECC no ha sido considerado importante. Los estudios referentes a este tema no están lo suficientemente validados según Doughty (150).

Hay estudios que demuestran que no hay diferencias significativas en el ECC entre sexos (148, 164).

Lo que sí hay que tener en cuenta es la influencia de los cambios hormonales sobre el ECC. Durante el ciclo menstrual ocurren muchos cambios hormonales. La influencia del ciclo menstrual sobre las diferentes variables oculares y visuales ha sido extensamente estudiada. Es conocida la reducción en la tolerancia de las lentes de contacto y de otros cambios en el desarrollo visual durante dicho ciclo. Las fluctuaciones de visión durante el ciclo menstrual se ha sugerido que pueden ser debidas a un aumento de la retención de agua o edema corneal (165).

En 1970 Manchester observó la hidratación de la córnea durante el ciclo menstrual en 6 mujeres con menstruaciones normales (166). En este estudio no se encontraron cambios en el ECC ni en la curvatura corneal apreciables durante el ciclo menstrual. Otros estudios que midieron el ECC y el espesor corneal periférico, están de acuerdo con los resultados de Manchester (167).

Sin embargo, hay otros trabajos en los que se han encontrado fluctuaciones en el grosor corneal durante el ciclo menstrual. Leach encontró que el ECC aumentaba de forma paralela al aumento de los niveles de estrógeno en plasma, siendo mayor antes de la ovulación y durante la fase lútea (168). Estos resultados son apoyados por trabajos posteriores en los que se encontró que el ECC y periférico aumentan durante la ovulación, después disminuyen, y posteriormente hay un engrosamiento en el día 21 del ciclo menstrual (169). Sin embargo, hay también un aumento en el ECC en el segundo día del ciclo, cuando los niveles de estrógenos son más bajos. El trabajo de Keily demuestra que el aumento en el ECC ocurre al tiempo que el aumento en los niveles de estrógeno, con un ligero descenso en el grosor al final de la menstruación y un aumento en la ovulación y 4 días después. Ésto sugiere que la córnea es un tejido estrógeno-sensible (169). El porcentaje de aumento del grosor para una mujer es del 5,6% desde el día 15 al 16 del ciclo. Este porcentaje es mayor que la media de porcentaje de hidratación corneal nocturna observada por Mertz (170).

Soni también encuentra una variación en el ECC durante la menstruación. En su trabajo usa píldoras anticonceptivas y sugiere que los estrógenos por sí solos no tienen un efecto tan marcado sobre la córnea como cuando se combinan con progesterona, como ocurre en la fase lútea del ciclo menstrual, en la que aumenta el ECC (171).

Los estudios de los cambios de la curvatura corneal en el ciclo menstrual son controvertidos, siendo difícil comparar estudios individuales, debido a las diferencias de metodología e investigación. Los estudios señalados tenían una muestra reducida, con la dificultad de sacar conclusiones cuando el tamaño muestral es pequeño (172).

7.2.3. RAZA

En la literatura hay una gran cantidad de trabajos que investigan el ECC en diferentes comunidades étnicas que demuestran una diferencia clara étnico-dependiente (173).

Múltiples trabajos muestran que los descendientes africanos tienen unas córneas más finas que los caucásicos (161, 174-178). Landers (179) y Durkin (180) indicaron en sus publicaciones que los indígenas australianos aborígenes del centro y sur de Australia tienen una córnea más fina que los caucásicos. En el estudio de Lifshitz (181) se demostró que los individuos descendientes del norte de África tienen un ECC más fino que otra cohorte mezclada de Israel. Los indios americanos y de Alaska tienen una córnea más gruesa que los sujetos afro-americanos y caucásicos de la misma área geográfica de Estados Unidos (178). Entre la población asiática hay una gran diversidad, aunque los chinos parecen tener el ECC más alto entre todos los grupos étnicos (177, 182) y la población de Mongolia el grosor más fino (162).

Múltiples trabajos demuestran una disminución del ECC con la edad en razas no caucásicas (183-185).

7.2.4. REFRACCIÓN

La longitud axial está relacionada con cambios en las dimensiones corneales. Los ojos miopes tienden a tener una curvatura corneal más plana, un descenso de la densidad celular endotelial y un descenso de el ECC (186). Sin embargo, Price no encontró correlación significativa entre el ECC y la longitud axial ni la refracción (187).

7.3. Determinación genética del espesor corneal central

Diversos estudios de familias y gemelos han demostrado que el grosor corneal central es un rasgo altamente heredable (188-192).

Ya en 1967 se publicó un artículo donde se sugería un componente heredable del grosor corneal (193, 194). En 1978 se sugirió una agregación familiar con una heredabilidad

estimada entre 0,6-0,7 (195). En estudios posteriores con gemelos se ha determinado una heredabilidad entre 0,88-0,95 (173, 191, 194).

El grosor corneal central es un rasgo cuantitativo de herencia multigénica (196-201).

Los genes FOXO1 (miembro de la familia de los factores transcritores) y ZNF469 (gen llamado zinc finger 469, situado en el cromosoma 16q24.2) se han identificado como determinantes del 2,5% de la variación normal del ECC en raza blanca estudiando poblaciones australianas, británicas y croatas (199, 200, 202). El gen ZNF469 se ha asociado al síndrome de «brittle cornea» (córnea «reluciente» y pelo rojo), donde la córnea es extremadamente fina (203). El cromosoma 13 también se ha identificado como causante de las características del grosor corneal central (200).

Otros loci que posteriormente han sido identificados son el AKAP13 (A-chinase anchor proteína 13), AVGR8 (199), el IBTK (inhibidor de la tirosina kinasa de Bruton) y el LRRK1 (leucine-rich repeat kinase 1) (199, 202, 204).

En los estudios de genes relacionados con el colágeno se ha sugerido la implicación de diversos loci de rasgos cuantitativos para el grosor corneal central. Están asociados con variaciones normales del grosor corneal central el COL1A1 y COL1A2 (205). Estos genes también se han identificado en pacientes con osteogénesis imperfecta, los cuales tienen un grosor corneal anormalmente fino. También el COL5A1 (collagen 5 alpha 1 cromosoma 9q34.2), y el COL8A2 (collagen type 8 alpha 2, cromosoma 1p34.3 (198). El gen COL4A3 se ha asociado en el queratocono en cohortes de población de Eslovenia (206).

Existen otras enfermedades genéticas que tienen un grosor corneal anormal como son el síndrome de Marfan y la aniridia, en las que hay implicados defectos en los genes FBN1 (fibrilin-1) y PAX6 (192).

En 2012 se publicó un trabajo en el que se observó que los loci descritos anteriormente, comúnmente conocidos, no estaban asociados a una mayor susceptibilidad de padecer GPAA (196). Sin embargo se han identificado otras variantes en pacientes con GPAA, como el CNTNAP (contactin-associated protein-like 4) en el cromosoma 16 y

NTM (neurotrimina) en el cromosoma 11, que sugieren un aumento de susceptibilidad de padecer glaucoma en personas con glaucoma de tensión baja (196).

8. MÉTODOS DE EXPLORACIÓN DEL NERVIÓ ÓPTICO

8.1. Pruebas funcionales

8.1.1. PRUEBAS ELECTROFISIOLÓGICAS

8.1.1.1. Electrorretinograma multifocal (mfERG)

El mfERG consiste en la estimulación simultánea de diferentes áreas de la retina central permitiendo la obtención de un mapa topográfico de la respuesta de los 30 a 50° centrales de la retina. El estímulo se presenta en una pantalla de luminancia constante dividida en 61, 103 o 241 hexágonos, de mayor superficie cuanto más periféricos. Al tratarse de una prueba topográfica, además de amplitudes y latencias de la onda se obtiene la densidad de la respuesta retiniana de cada hexágono expresada en nanovoltios por grado al cuadrado. Valora la función de todas las capas de la retina y ofrece la posibilidad de realizar un estudio objetivo del campo visual (207).

Habitualmente los pacientes con enfermedades del NO como la atrofia dominante autosómica, la neuropatía óptica isquémica o la neuropatía retrobulbar presentan respuestas normales o discretamente inferiores a la normalidad.

Se han realizados múltiples estudios para valorar la utilidad del mfERG en el diagnóstico precoz del glaucoma basados en la contribución de las células ganglionares en el componente de segundo orden de la respuesta (producido principalmente por las capas más internas de la retina, con contribución de las células ganglionares que habitualmente no se estudian) (208, 209). En algunos casos se ha observado la alteración electrofisiológica previa a la afectación campimétrica, sin embargo los estudios más recientes no han confirmado la utilidad del mfERG en el diagnóstico precoz del glaucoma (210).

8.1.1.2. Electrorretinograma patrón (pERG)

El pERG consiste en la medición de la respuesta retiniana central ante un estímulo estructurado, generalmente un damero de luminancia constante que alterna blanco y negro. Evalúa la función macular, no como el ERG convencional que evalúa la retina en conjunto.

Además permite la diferenciación electrofisiológica entre maculopatías y neuropatías y facilita la interpretación de los potenciales evocados visuales (207).

En un 40% de los casos de neuritis óptica desmielinizante se encuentran alteraciones del pERG. Se produce una reducción de la amplitud de la onda N₉₅ (onda negativa a los 95 milisegundos) inicialmente acompañada de una reducción de la onda P₅₀ (onda positiva alrededor de los 50 milisegundos). Mientras que esta última onda suele recuperarse en varias semanas, la onda N₉₅ persiste disminuida. El grado de afectación de la amplitud de la onda P₅₀ en fases iniciales de la neuritis podría ser predictivo del potencial de recuperación visual (211).

Las patologías compresivas del nervio y quiasma óptico también ocasionan una reducción de la onda N₉₅ con conservación de la P₅₀ hasta fases tardías de la compresión. La afectación de la onda positiva se correlaciona con un mal pronóstico de la recuperación visual (212).

En la neuropatía óptica isquémica se produce una alteración tanto de la onda N₉₅ como de la onda P₅₀, sugiriendo una alteración vascular difusa con afectación de las células ganglionares y de las células de capas más externas (211).

En la neuropatía óptica de Leber y atrofia óptica dominante cursan con una marcada afectación de la onda N₉₅ con conservación de la P₅₀, que se afecta en fases finales de la enfermedad. Otras neuropatías como la alcohol-tabáquica o secundarias a fármacos pueden asociarse a una disminución de la amplitud de la onda N₉₅ (211).

El pERG se ha estudiado como método para el diagnóstico precoz del glaucoma ya que es un indicador de la actividad de las células ganglionares. A pesar de que el pERG es habitualmente anormal en el glaucoma, no se ha encontrado una adecuada correlación con los defectos del campo visual (213).

8.1.1.3. Potenciales evocados visuales (PEV)

Consisten en la respuesta eléctrica provocada por las estimulaciones visuales de la corteza occipital. Los PEV exploran la integridad de la vía visual desde la mácula hasta la corteza occipital (207).

La neuropatía óptica secundaria a enfermedad desmielinizante es la indicación príncipes del estudio mediante PEV tipo pattern- reversal (en los que el estímulo es un damero que alterna blanco a negro con luminancia constante). Se produce un retraso en la latencia de la onda P_{100} , con alteraciones de la amplitud poco marcadas. También es útil en el diagnóstico de las neuritis subclínicas en las que la afectación electrofisiológica precede al cuadro clínico. En la neuritis isquémica, en el diagnóstico y seguimiento de las neuropatías ópticas tóxicas y en las secundarias a toxicidad por etambutol, cisplatino y deferoxamina se utiliza también. Sin embargo, el papiledema no produce alteraciones en los PEV hasta fases tardías de la enfermedad (este hecho puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial con las neuropatías ópticas inflamatorias).

Los tumores que comprimen el NO pueden producir retrasos de latencia menos marcados que en casos de neuropatía desmielinizante, sin embargo los gliomas provocan su abolición.

8.1.2. PERIMETRÍA

La perimetría clínica nace en 1856 y, desde entonces, tanto la tecnología como la metodología aplicadas a esta disciplina han evolucionado enormemente para el diagnóstico y control del glaucoma (10, 214-216).

Hay dos tipos de perimetría:

- **Perimetría cinética:** El estímulo se mueve a través del campo visual pudiéndose determinar en qué puntos nos interesa que el paciente lo visualice. Una de las principales ventajas de la perimetría cinética es que en pocos minutos se pueden explorar amplias zonas del campo visual o concentrar el examen en zonas que se presentan más alteradas. Su principal inconveniente es su falta de reproducibilidad.
- **Perimetría estática:** El estímulo permanece inmóvil y lo que se modifica es su tamaño y su intensidad. La intensidad se va incrementando hasta que el paciente es capaz de percibirlo. Este examen tiene mayor reproducibilidad.

Hoy en día la perimetría más utilizada es la computerizada estática, ya que la manual tenía el gran inconveniente del tiempo de realización de la prueba.

La perimetría automática convencional, también llamada perimetría blanco-blanco, utiliza estímulos luminosos estáticos y se emplea hoy en día en la gran mayoría de los centros. Su objetivo principal es crear un mapa del campo visual al ir proyectando estímulos (de 200 ms de duración) de varias intensidades, en una pantalla con forma semicircular. Hay dos grandes modelos de perímetros automáticos: los de tecnología Octopus o Humphrey.

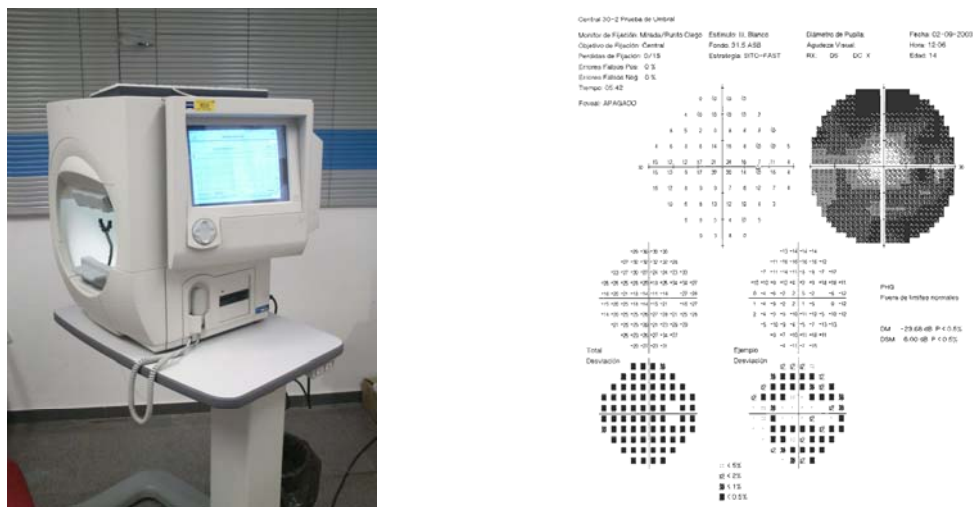


Figura 7: Perimetría Humphrey y hoja de impresión.

En el modelo Octopus los estímulos son proyectados sobre una cúpula y la fijación es monitorizada por el reflejo corneal de la luz y la visualización del ojo del paciente en la pantalla.

El modelo Humphrey también proyecta los estímulos sobre una cúpula. Es el perímetro automático más usado hoy en día.

Se trata de perímetros de proyección, y de perimetría estática, que constan de una unidad de almacenamiento digital de datos, bien en disco magnético o disco duro. Poseen una base de datos “normalizada”, que establece patrones de normalidad basados en una población general representativa y que mediante una serie de programas estadísticos

proporciona los resultados de la exploración correspondiente. Entre las estrategias perimétricas más conocidas se encuentran el SITA en Humphrey y el TOP en Octopus. Las características técnicas varían entre ambos fabricantes a pesar de compartir los elementos básicos de la perimetría estática.

CACTERÍSTICAS	OCTOPUS	HUMPHREY
Condiciones de luz	Baja iluminación ambiental	Luz tenue
Refracción	Refracción para lejos	Refracción para cerca
Umbral	Umbral 4-2-1 dB	Umbral 4-2 dB
Estrategia Estándar	Dinámica	SITA Standard
Estrategia rápida	TOP	SITA Fast
Valor normal DM	DM (-2 +2 dB)	DM (valores positivos)
Valor normal LV y DSM	LV < 7 dB \sqrt{LV}	DSM
Tiempo de duración	3 minutos	4 minutos

Tabla 2: Diferencias entre perimetría Octopus y Humphrey.

8.2. Pruebas estructurales

8.2.1. FOTOGRAFÍAS ESTEREOSCÓPICAS

Consisten en pares de imágenes obtenidas simultánea o secuencialmente con un cambio espacial que proporciona una disparidad de la imagen retiniana. Esta disparidad permite una percepción tridimensional de la papila (217).

Para obtener las imágenes se puede utilizar una cámara de fondo de ojo estándar o un Separador Estereoscópico de Allen.



Figura 8: Estereofotografías.

Las ventajas de la estereofotografía son el registro permanente de la papila y su utilidad en una evaluación seriada para hacer una valoración detallada de la papila y la posibilidad de escanear imágenes.

Sus limitaciones son la necesidad de transparencia de medios, midriasis adecuada, un fotógrafo entrenado y un equipo tecnológico especializado. Además el plano de foco es inconstante y la evaluación de las fotos es subjetiva.

La evaluación cualitativa de las fotografías del NO en color tiene en cuenta el diámetro de la E/P, el grosor del ANR, su contorno y color, la posición de los vasos, la presencia de hemorragias papilares y la atrofia peripapilar.

La sensibilidad para la detección del glaucoma incipiente-moderado es buena, al igual que la sensibilidad para detectar progresión de la enfermedad en fases tempranas con afectación moderada.

8.2.2. FOTOGRAFÍAS NO ESTEREOSCÓPICAS

La principal ventaja de las fotografías no estereoscópicas de la papila es que pueden realizarse sin la necesidad de dilatación pupilar en muchos pacientes. Sin embargo, aunque la calidad de las fotografías sea excelente, la falta de estereopsis impide la valoración tridimensional de la papila (217).

8.2.3. BIOMICROSCOPIA CON LÁMPARA DE HENDIDURA

Exploración del NO con lentes funduscópicas de alta potencia (las más frecuentes son +60D, +78D, +90D). Es una técnica rápida, barata y fácil de realizar, siendo considerada la técnica estándar en la práctica diaria de las consultas de oftalmología (19, 51).

8.2.4. PLANIMETRÍA

La planimetría se realiza mediante fotografías estereoscópicas para facilitar la delineación del margen interno del ANR y el borde interno del anillo escleral (anillo de Elschnig). La diferencia entre ambos anillos se toma como la anchura del ANR. Gracias a este método se puede realizar la medición de las dimensiones de la papila basada en la valoración cuantitativa de las fotografías. Este método se suele utilizar en los estudios epidemiológicos (217).

La planimetría estereoscópica ha sido el *gold standard* en la evaluación cuantitativa de la morfología de la cabeza del NO. Convencionalmente se desarrolla por la proyección en una pantalla o el trazado en un papel de las diferentes estructuras desde diapositivas o fotografías (19, 51).

Con la planimetría podemos determinar las dimensiones verdaderas del NO, ya que las imágenes son adaptadas a escala para corregir la magnificación del ojo y la cámara.

8.2.5. HISTOMORFOMETRÍA

Es posible hacer una evaluación morfológica mediante secciones histológicas (51). Sin embargo, no se utiliza en la práctica clínica (19).

8.2.6. IMÁGENES COMPUTERIZADAS SEMIAUTOMÁTICAS

Métodos digitales que adquieren de una manera rápida imágenes y medidas de la cabeza del NO y de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) (51).

8.2.6.1. Analizador de fibras nerviosas GDX

Es una técnica de imagen diseñada para el estudio cuantitativo de la CFNR. Se basa en las propiedades polarizantes de la capa de fibras nerviosas (217).

La CFNR presenta una birrefringencia lineal con su eje lento paralelo a la dirección de los haces de fibras nerviosas. Esta propiedad es la base de la polarimetría láser para valorar el espesor de la CFNR, de este modo la polarimetría láser mide el retraso total de la luz reflejada de la retina. Este retraso es proporcional a la birrefringencia de la capa de fibras y a su espesor. El retraso es el cambio del estado de polarización que sufre la CFNR cuando es atravesado por un haz luminoso (218).

El GDx VCC (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) es, actualmente, el sistema comercializado más vendido de polarimetría láser. Se trata de un oftalmoscopio láser escáner confocal integrado con un polarímetro. Las imágenes del fondo de ojo se forman examinando el rayo de un láser infrarrojo (780 nm) en un diseño de trama, de manera que estudia la región peripapilar y la región perifoveal.

La birrefringencia del segmento anterior, sobre todo la corneal, es un factor que puede confundir en los análisis en la polarimetría láser de la capa de fibras nerviosas. En el GDx VCC, se utiliza una variable corneal compensadora (VCC) para neutralizar la birrefringencia del segmento anterior.

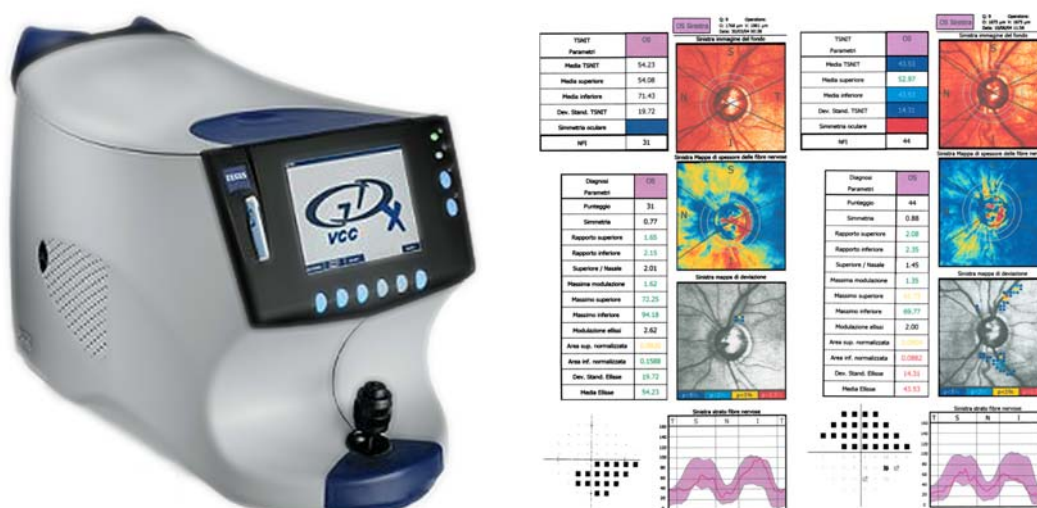


Figura 9: GDx VCC y Hoja de impresión.

Los mapas que reflejan el retraso representan la fase de cambio de la luz polarizada del láser al atravesar la capa de fibras nerviosas, que es proporcional al espesor. Las medidas se realizan en un campo de mirada de 20° x 20°.

Los colores brillantes, cálidos (rojo, naranja, amarillo), representan mayor espesor, y los colores fríos, oscuros (azul, negro) representan espesores más finos.

Un ojo sano muestra una distribución típica de “reloj de arena” de colores cálidos localizados a nivel superior e inferior, y colores fríos en la zona nasal y temporal. En un ojo glaucomatoso, el retraso es debido a la pérdida de fibras nerviosas adyacentes a los vasos sanguíneos gruesos, sobre todo en los sectores supero e inferotemporal.

8.2.6.2. Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

Es un sistema de exploración basado en un láser diodo diseñado para adquirir imágenes retinianas de alta resolución. Gracias a esta alta resolución la diferenciación de la retina llega casi a niveles histológicos. La base de esta técnica exploratoria es la Interferometría de baja Coherencia (Interferometría de Michelson) (217).

La alta resolución se obtiene por el uso de una fuente de luz de baja coherencia que utiliza un haz de luz proyectado sobre la retina con una longitud de onda de 820-840 nm (218) y de la interferometría. El funcionamiento de la OCT es similar al del ecógrafo, con la diferencia de que en aquél se utiliza luz en lugar de ondas acústicas, obteniendo así una resolución 10 veces mayor que la ecografía. La emisión de la imagen está vinculada con una serie de pulsos muy cortos de luz. Esta emisión, por medio de un espejo divisorio, se divide en dos haces. Uno de los haces se dirige hacia a la retina, así se reflejará con distinto retraso según la distancia y el grosor de los tejidos. El otro se dirige hacia un espejo de referencia que lo traslada de un lado a otro. La luz reflejada es reconducida a un interferómetro. Posteriormente se compara la luz reflejada desde la retina con la luz reflejada por el espejo de referencia. Cuando ambos reflejos coinciden en el tiempo reproduce el fenómeno de interferencia, que es captado por un detector (219). La señal eléctrica obtenida es amplificada, filtrada, convertida a formato digital y almacenada en un ordenador, el cual la codifica con diferentes colores según la reflectividad de los tejidos. La intensidad de la señal depende de las propiedades ópticas de la estructura de los tejidos retinianos, por lo que es importante la transparencia de medios para la calidad de la imagen.



Figura 10: OCT Cirrus y Hoja de impresión.

Hay numerosas compañías que fabrican OCT's. Básicamente existen dos tipos de tomógrafos de coherencia óptica: los de dominio temporal y los de dominio espectral. Entre los de dominio temporal, Zeiss produce y distribuye el modelo Stratus™ (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA). Se trata de un tomógrafo de coherencia óptica que usa un haz de luz que escanea rápidamente el ojo y nos muestra cortes seccionales de la retina. Tras el éxito cosechado por el Stratus™, se lanzó al mercado el Cirrus™ HD-OCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA), que incorpora nuevos aspectos al Stratus™. El Cirrus™ HD-OCT presenta un haz de corte muy similar al Stratus™ pero con una resolución axial mejorada y una mayor velocidad de escaneo (50 veces más rápido o superior) que permiten explorar un área mayor de retina. Se trata de un OCT que utiliza como fuente de luz un diodo superluminiscente con una longitud de onda de 840 nm y una velocidad de escaneo de 27.000 cortes axiales por segundo. La longitud axial y horizontal de resolución es de 5 y 15 mm, respectivamente. El diámetro pupilar mínimo necesario es de 2 mm, pero el óptimo es a partir de 3 mm. La visión del campo es de 36° x 30°. El rango de ajuste de foco es de -20D a +20D (220).

Mientras que el Stratus™ recoge los datos mediante 256 A-scan a lo largo de 6 líneas B-scan que pasan a través del centro de la fovea, el Cirrus™ adquiere los mismos datos recogiendo 200 A-scans de 200 B-scan lineales que están distribuidos en un cuadro de 6 mm del centro de la fovea. Así presenta significativamente muchos más puntos y consigue explorar zonas que el Stratus™ no podía valorar por tratarse solamente de 6

líneas. Es un OCT de última generación, no midriático que está basado en el dominio espectral con un sistema de OCT de alta definición.

8.2.6.3. Láser Confocal de Barrido. Tomografía Retiniana de Heidelberg (HRT)

El Tomógrafo Retiniano de Heidelberg es un sistema de láser confocal diseñado para obtener y analizar imágenes tridimensionales del segmento posterior del ojo. Las principales aplicaciones clínicas de este instrumento son la descripción cuantitativa de la cabeza del NO y los cambios en el tiempo que aparecen en ella (217, 221, 222).

Fue desarrollado a finales de 1980 para recibir imágenes tridimensionales de la cabeza del NO. Pronto se reveló como un instrumento muy útil en la de obtención de datos objetivos y cuantitativos del NO y de la retina peripapilar.

Las imágenes se obtienen de una manera no invasiva, rápida, con bajo nivel de iluminación, y sin la necesidad de midriasis. Cada sección óptica bidimensional se toma en 0,025 segundos, y un escaneo sencillo de 2 mm de profundidad puede desarrollarse en 1 segundo. Una sesión típica de obtención y procesamiento de las imágenes puede tardar alrededor de 7 segundos. Como contrapartida precisa un operador experimentado.

8.2.6.3.1. Evolución del Láser Confocal de Barrido

El predecesor del HRT fue el LTS (Laser Tomographic Scanner) construido en 1988. Este instrumento hacía tomografías ópticas del segmento anterior y posterior del ojo. Sólo se produjeron 5 unidades por su enorme tamaño y alto precio. Posteriormente apareció el HRT, comercializado en 1992, que primeramente fue utilizado para investigación clínica. Este instrumento ha demostrado una excelente reproducibilidad y una alta sensibilidad y especificidad para la detección y seguimiento del glaucoma (223-233).

El HRT II, comercializado en 1999, en comparación con el HRT I, tiene una mejor calidad de imagen (384 x 384 píxeles), un campo de 15° x 15°, el foco y la profundidad del escáner se ajustan automáticamente y mantiene una resolución constante tanto en el eje transversal como en el longitudinal a pesar de las diferencias individuales en la profundidad o tamaño del disco óptico.



Figura 11: HRT III.

El HRT III conserva las características técnicas del HRT II y además incorpora las siguientes mejoras en su última versión de software 3.0 (234, 235):

- Una puntuación de probabilidad de glaucoma (GPS), automática, sin la necesidad de hacer la línea de contorno o el plano de referencia (236-238). Esta técnica proporciona parámetros estereométricos aplicando un modelo automático de forma de NO como sugirió Swindale (239).
- Base de datos más grande y diversidad étnica (733 ojos caucásicos sanos, 215 africanos y 104 indios) (238, 240). Está en proceso la incorporación de población hispana y asiática (241, 242).
- Análisis de Glaucoma Avanzado, que utiliza el Análisis de Regresión de Moorfields (MRA) y una base de datos étnica para desarrollar una precisión diagnóstica.
- Análisis de la excavación, anillo y CFNR completa, ajustados a la edad y corregidos en relación al tamaño del disco.

- Medida del tamaño del disco óptico y clasificación. Área del disco $>2,5 \text{ mm}^2$ se considera grande; área entre $1,6$ y $2,5 \text{ mm}^2$, mediano; y $<1,6 \text{ mm}^2$, pequeño (243).
- Análisis de la asimetría.
- Valoración de la CFNR de los pacientes.
- Análisis de Cambios Topográficos (TCA), como sistema de detección de progresión.
- Medidas de la calidad de las imágenes obtenidas.

8.2.6.3.2. *Principios de Láser Confocal de Barrido*

En un sistema de láser confocal de barrido se utiliza un haz de láser diodo con una longitud de onda de 675 nm enfocado en el fondo de ojo, que realiza un rápido rastreo del segmento posterior.

El rayo de luz es redireccionado en dos planos, el eje x y el eje y , realizando un escaneado de una serie de puntos para construir una imagen bidimensional de los tejidos. El aparato realiza de manera sucesiva varios barridos de la papila en planos superpuestos, obteniendo información de múltiples planos. Se obtienen 3 series de barridos de 32 cortes tomográficos equidistantes (244), con unos intervalos de profundidad de $1/16 \text{ mm}$. El número de imágenes adquiridas varía en función del tejido estudiado.

Para obtener la imagen bidimensional se utilizan dos espejos oscilantes de $10^\circ \times 10^\circ$, $15^\circ \times 15^\circ$ ó $20^\circ \times 20^\circ$ de campo. El haz de luz es enfocado en la retina y periódicamente desviada por los espejos oscilantes; así ese sector de la retina bidimensional es escaneada secuencialmente. La cantidad de luz reflejada en cada punto está medida por un detector sensible a la luz. Estas secciones ópticas se combinan para desarrollar un mapa tridimensional de la superficie de la cabeza del NO, gracias al movimiento del plano focal a lo largo del eje z (plano de foco perpendicular al eje óptico).

La resolución de la imagen resultante viene dada con una densidad de 384×384 píxeles en el HRT II y III (256×256 en el HRT I).

8.2.6.3.3. *Obtención de imágenes*

El haz de láser se enfoca en el fondo de ojo realizando un rastreo, midiendo la luz reflejada en cada uno de los puntos analizados del barrido.

Una vez que la imagen es tomada, se puede visualizar en la pantalla del ordenador. En la pantalla aparece un indicador de la calidad, de 0 (calidad muy pobre) a 100 (calidad excelente). La barra que se elonga, según la calidad de la imagen, representa el valor de la calidad gráficamente. Ésta cambia de color, siendo roja cuando la calidad es mala (por imagen oscura, ojo demasiado lejos o mal enfocado), amarilla si la imagen no está bien iluminada o con una pobre fijación por parte del paciente, y verde cuando la calidad es buena. Las imágenes con calidad se guardan si aparecen enfocadas y con poco movimiento ocular por parte del paciente (245). Una vez que las imágenes se han procesado, aparece la desviación estándar de la calidad de la topografía. Una desviación estándar por debajo de $10\ \mu$ se considera excelente, entre 10 y $20\ \mu$ se considera muy buena, de 20 a $30\ \mu$ una calidad buena, y una desviación entre 30 y $40\ \mu$ indica una calidad aceptable. Imágenes con desviación estándar por encima de $40\ \mu$ tienen una calidad pobre y no se consideran fiables, debiendo tener cuidado con su interpretación.

Para obtener imágenes tridimensionales de la cabeza del NO hay que dibujar manualmente el borde en la imagen reflectante (en la que los colores brillantes representan la cantidad de luz reflejada) que aparece a la derecha de la imagen topográfica. Para ello hay que situar una línea en el contorno del margen interno del anillo de Elschmig. Así, el software calcula los parámetros estereométricos dentro de este límite. Esta línea se sitúa colocando una serie de puntos en el borde externo del disco óptico. Con tres puntos aparece un círculo que los une. Para dibujar la línea de contorno generalmente se usan de 4 a 6 puntos que son los utilizados para el cálculo de los parámetros estereométricos y el MRA. El borde nasal puede ser más difícil de identificar por la salida de los vasos. Es muy útil dibujar la línea de contorno ayudándose de la vista tridimensional.

Una vez que la línea de contorno se ha definido, se realiza el análisis automático de los parámetros estereométricos, la clasificación del ojo y la comparación con exámenes previos (si existen).

Ahora la imagen topográfica muestra, usando un código de colores, diferentes regiones de la cabeza del nervio óptico. Las áreas elevadas aparecen en verde (anillo) y las profundas (excavación) en rojo. Las áreas azules (inclinaciones) indican porciones del anillo que están por debajo del plano de referencia y pueden ser debidas a una incorrecta posición de la línea de contorno o a un daño glaucomatoso severo. La imagen reflectante se subdivide en seis sectores: temporal, temporal superior, nasal superior, nasal, nasal inferior y temporal inferior (245).

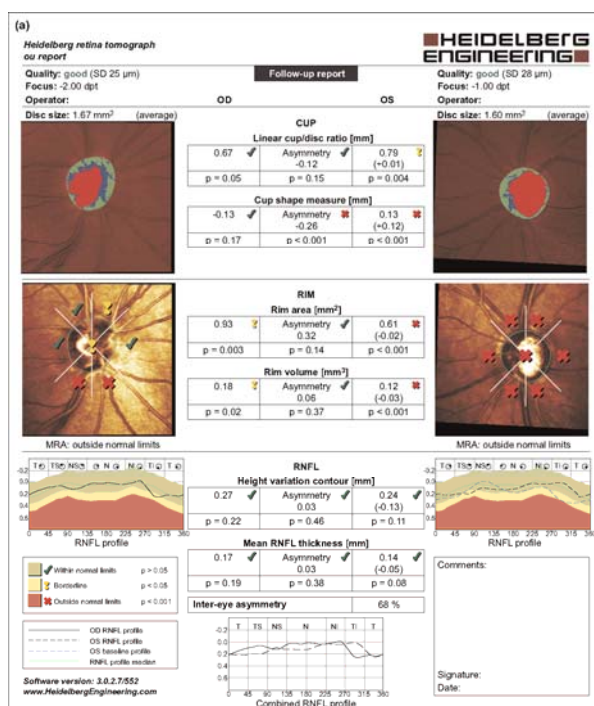


Figura 12: Hoja de impresión del HRT III.

El láser confocal de barrido es un método fiable para valorar cuantitativamente las características morfológicas del disco óptico. Se ha estudiado la asociación entre las imágenes de las estereofotografías y las topografías obtenidas mediante HRT, obteniendo una fuerte asociación entre ellas (231, 246). Zangwill (246) confirma la fuerte concordancia que existe entre las estimaciones de la E/P de las estereofotografías y las medidas del HRT, y sugiere que las medidas de las topografías del HRT reflejan una valoración estandarizada de las estereofotografías.

8.2.6.3.3.1. *Imagen Topográfica*

La imagen topográfica proporciona información sobre la altura de la superficie de contorno del disco óptico y la retina. Esta imagen tiene un código de colores y está basada en la medida de la altura, con una reflectancia máxima en el eje z en cada píxel. Los píxeles brillantes son más profundos y los más oscuros están más elevados. De esta manera en una imagen de un disco óptico normal el ANR aparece más oscuro que la retina de alrededor y la base de la excavación, que aparece más clara.

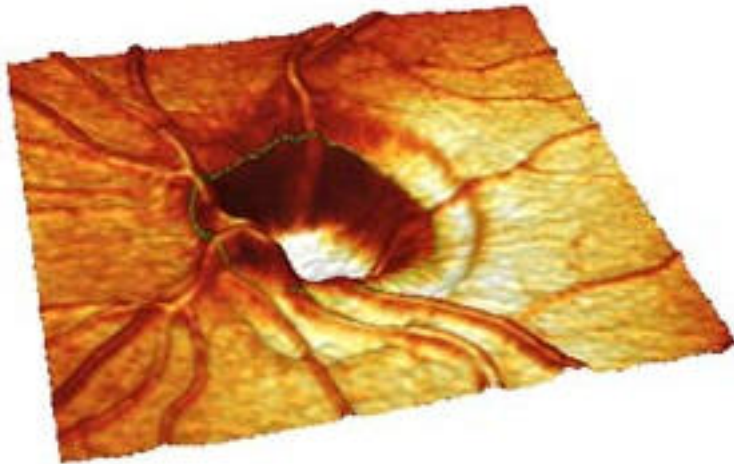


Figura 13: Nervio óptico en 3 Dimensiones.

La imagen también se puede ver de manera tridimensional, con un modelo giratorio en el que aparece la cabeza del NO y la retina de alrededor.

8.2.6.3.3.2. *Plano de referencia*

El plano de referencia es un plano imaginario en el interior de una imagen topográfica del HRT, situado por debajo y paralelo a la superficie de la retina. El plano de referencia sirve para separar la excavación del ANR. En el interior del anillo escleral, el espacio sobre este plano se define como “ANR”, y el presente por debajo de él como “excavación”.

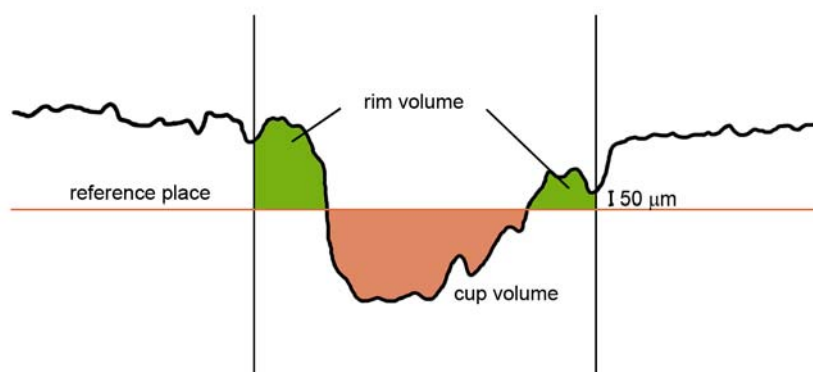


Figura 14: Plano de Referencia.

El plano de referencia estándar se emplea por defecto por el sistema operativo del HRT, Eye Explorer. Se sitúa automáticamente 50 μ por debajo de la superficie retiniana, definido por un segmento de 6° de la línea de contorno (350°-356°), correspondientes al haz papilomacular, ya que es la parte considerada más estable en el glaucoma y la última que cambia. El plano de referencia es paralelo a la superficie de la retina peripapilar (245).

Hay evidencia de que empleando planos alternativos de referencia existe una reducción en la variabilidad de las medias respecto al plano de referencia estándar (217). Uno de estos planos de referencia también está disponible en el software Eye Explorer, es el “plano de referencia 320 μ ”. Este plano tiene una compensación fija situada 320 μ posterior al anillo de referencia. Tiene la ventaja de una mayor estabilidad, reflejada en una reducción de la variabilidad entre imágenes del área de anillo en comparación con el plano de referencia estándar. Sin embargo, el plano de referencia 320 μ no es apropiado para los discos oblicuos, donde la diferencia entre la altura retiniana y el nivel de la excavación podría ser mayor de 320 μ .

Posteriormente se ha descrito un plano de referencia experimental para establecer una relación fija de altura con la cabeza del NO (217). La posición se calcula a partir de la altura media del contorno del margen del disco en relación con el anillo periférico de referencia, y una compensación fija para la región más alejada de la línea de contorno. Con este nuevo plano parece haber una reducción en la variabilidad en el área del anillo, si bien, como la altura del plano viene determinada por la altura del contorno del borde del disco se podría esperar una elevación con la progresión glaucomatosa.

La mayoría de los parámetros estereométricos dependen de la localización del plano de referencia.

8.2.6.3.4. Parámetros estereométricos

El HRT analiza los parámetros estereométricos del disco óptico. Aparecen en una tabla estructurada en columnas para valores globales y por sectores.

Los cinco parámetros estereométricos más importantes son la medida de la forma de excavación, el área del anillo, el volumen del anillo, el grosor medio de la CFNR y la variación de altura de contorno, por lo que están resaltados en azul. Cuando se pone el cursor sobre un parámetro aparece su definición.

Cada parámetro hay que verlo en conjunto con el resto. Siempre hay que tener en cuenta el área del disco cuando valoremos los demás parámetros porque los discos ópticos pequeños tienden a tener pequeños volúmenes de excavación, incluso en el caso de glaucoma, mientras que los discos ópticos grandes tienden a tener volúmenes de excavación grandes, incluso en ojos sanos (245).

PARÁMETRO	NORMAL	GLAUCOMA INCIPIENTE	GLAUCOMA MODERADO	GLAUCOMA AVANZADO
Área Disco (mm ²)	2,257±0,563	2,345±0,569	2,310±0,554	2,261±0,461
Área Excavación (mm ²)	0,768±0,505	0,953±0,594	1,051±0,647	1,445±0,562
Área Anillo (mm ²)	1,489±0,291	1,393±0,340	1,260±0,415	0,871±0,334
Volumen Excavación (mm ³)	0,240±0,245	0,294±0,270	0,334±0,318	0,543±0,425
Volumen Anillo (mm ³)	0,362±0,124	0,323±0,156	0,262±0,139	0,128±0,096
Relación Área Excavación/Disco	0,314±0,152	0,380±0,179	0,430±0,203	0,621±0,189
Profundidad Media Excavación (mm)	0,262±0,118	0,279±0,115	0,289±0,130	0,366±0,182
Prof. máxima de la excavación (mm)	0,679±0,223	0,680±0,210	0,674±0,249	0,720±0,276
Medida de la forma de la excavación	-0,181±0,092	-0,147±0,098	-0,122±0,095	-0,036±0,096
Variación altura del contorno (mm)	0,384±0,087	0,364±0,100	0,330±0,108	0,256±0,090
Grosor medio de la CFNR (mm)	0,384±0,063	0,217±0,076	0,182±0,086	0,130±0,061
Área de la CFNR sectorial (mm)	1,282±0,328	1,155±0,396	0,957±0,440	0,679±0,302

Tabla 3: Parámetros estereométricos del HRT III (221).

El HRT III incluye fórmulas de análisis discriminante para facilitar la interpretación de los resultados (244).

FÓRMULA PUBLICADA DEL ANÁLISIS DE FUNCIÓN DE DISCRIMINACIÓN
<p>Fórmula del Análisis de función de Discriminación desarrollada por Mikelberg et al.</p> $A = (RV \times 1.951) + (HVC \times 30.125) - (corCSM \times 28.521) - 10.083$ $B = (-9.039 \times RV) + (HVC \times 37.370) - (corCSM \times 15.442) - 7.4211$ <p>(CSM corregido [corCSM] = CSM + 0.001981x] + [50-edad])</p> <p>A > B: la cabeza del nervio óptico se considera como normal; A < B: la cabeza del nervio óptico se considera como glaucomatosa</p>
<p>Análisis de función de Discriminación desarrollada por Bathija et al.</p> $A = (-3.722803 - 5.57) \times HVC + [11.78 \times RNFLT] - [4.37 \times CSM] + [1.85 \times RA]$
<p>Fórmula del Análisis de función de Discriminación desarrollada por Burk et al.</p> $A = (4.197[TS - Temp]MHC) + (5.642[TI - Temp]MHC) - (3.885 \times TS \times CSM) - 0.974$ <p>A > 0: la cabeza del nervio óptico se considera normal; A < 0: cabeza del nervio óptico se considera no normal</p>
<p>Fórmula basada en el sector desarrollada por Lester et al y ajustada según el tamaño del sector</p> $A = ([10.068 \times IABR] - [7.018 \times EAI] + [4.181 \times NMHC] + [3.1 \times MHCT] - [2.081 \times PHCS] + [6.094 \times CSM] - [11.048 \times RV] + 1.828)$
<p>Análisis de función de Discriminación desarrollada por Mardin et al.</p> $A = (-2.77 + [0.3 \times RA] + [3.7 \times RV] + [4.3 \times RNFLT] - [3.7 \times CSM] - [3.1 \times CV] - [0.9 \times CA])$
<p>RV = Volumen del anillo o volumen por encima de la referencia; HVC = Contorno de variación de altura; CSM = Medida de la forma de la excavación; RNFLT = Grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas; RA = Área del anillo; TS = Temporal Superior; TI = Temporal inferior; MHC = Altura media del contorno; IABR = Área inferior bajo la referencia; EAI = Área inferior efectiva; NMHC = Altura media nasal del contorno; MHCT = Altura media temporal del contorno; PHCS = Pico de altura del contorno superior; CV = volumen de la excavación; CA = Área de la excavación</p>

Tabla 4: Análisis de Función Discriminante.

El análisis de función de discriminación (DFA) es un método para predecir la pertenencia a un grupo diagnóstico a partir de una combinación de variables perfectamente ponderadas. El análisis determina aquel subgrupo de variables con mayor valor discriminatorio y el peso (positivo o negativo) de cada variable. Es decir, un análisis multivariante discriminante combina varios parámetros en orden para clasificar a la cabeza del nervio óptico en: dentro de límites normales (un valor positivo de la función discriminante) o fuera de límites normales (valor negativo de la función discriminante). Así se puede predecir la presencia o ausencia de glaucoma. Han sido desarrolladas varias DFAs.

Mikelberg desarrolló un análisis de función discriminante (FSM) que tiene en cuenta varios parámetros estereométricos (medida de la forma de la excavación, el volumen del anillo y la variación de la altura de contorno) y la edad. De esta manera clasifica a los pacientes en normales o glaucomatosos. Esta medida tiene una sensibilidad del 87% y un especificidad de 84%. Burk también desarrolló una función discriminante (RB), En la que los valores positivos son clasificados como normales, y los valores negativos están clasificados como fuera de límites normales. Estas dos DFAs son las que proporciona el software del HRT. Existen otras DFAs como aparecen en la Tabla 4.

Se ha demostrado que la clasificación mediante DFA varía dependiendo del tamaño de las cabezas de nervios ópticos: pequeña (área de disco $< 2 \text{ mm}^2$), intermedia y grande (área de disco $> 3 \text{ mm}^2$) (217). Cuando el área de disco es pequeña, los análisis realizados por Mikelberg y Bathja resultaron presentar la mejor discriminación. Sin embargo, cuando el tamaño es intermedio o grande, la DFA de Mikelberg puede clasificar erróneamente como glaucoma nervios ópticos grandes con función fisiológica. La fórmula del sector de Lester tiene los mejores resultados en estos casos (Tabla 4).

8.2.6.3.5. *Análisis de Regresión de Moorfields (MRA)*

Se trata de un análisis para obtener los límites de la normalidad para el área del ANR. Este análisis tiene en cuenta distintas relaciones fisiológicas conocidas, como la dependencia del área del ANR, del tamaño de la cabeza del NO, de la edad del paciente y de la raza.

La clasificación divide los nervios ópticos estudiados en “dentro de límites normales” (representado con una marca verde), “borderline” (un signo de exclamación amarillo) o “fuera de límites normales” (representado con una cruz roja). Esta descripción es puramente estadística y no se relaciona con el estadio de la enfermedad. Por eso hay que tener en cuenta todos los datos clínicos disponibles.

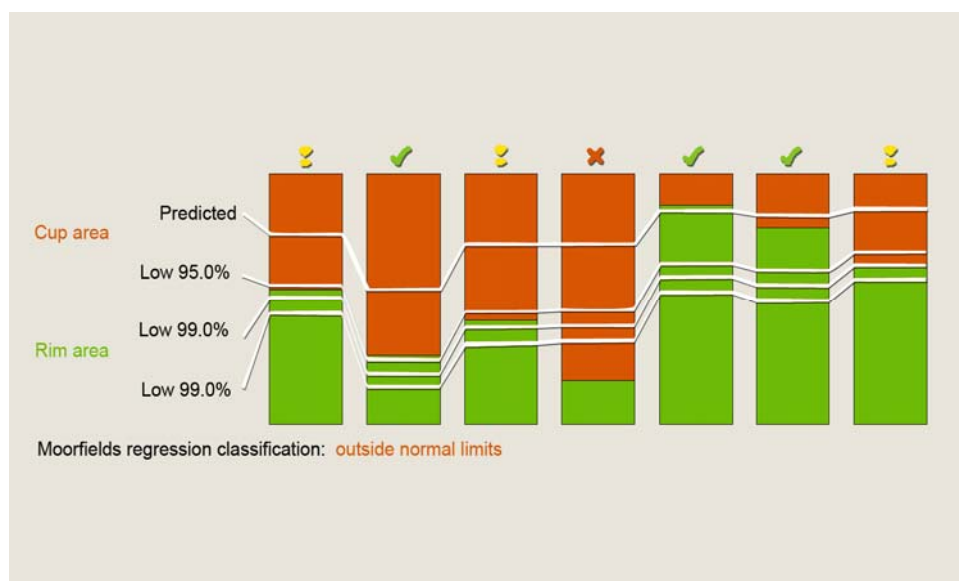


Figura 15: Análisis de Regresión de Moorfields.

Para normalizar la distribución se realiza una transformación logarítmica, y los límites normales se deducen de los intervalos de predicción de un análisis de regresión entre el logaritmo del área del ANR y el área de la cabeza del NO y la edad. Es decir, la regresión del logaritmo del área del anillo para un área de disco de ojos normales proporciona un valor predicho del área del anillo dependiendo del tamaño del disco dado y de la edad del paciente.

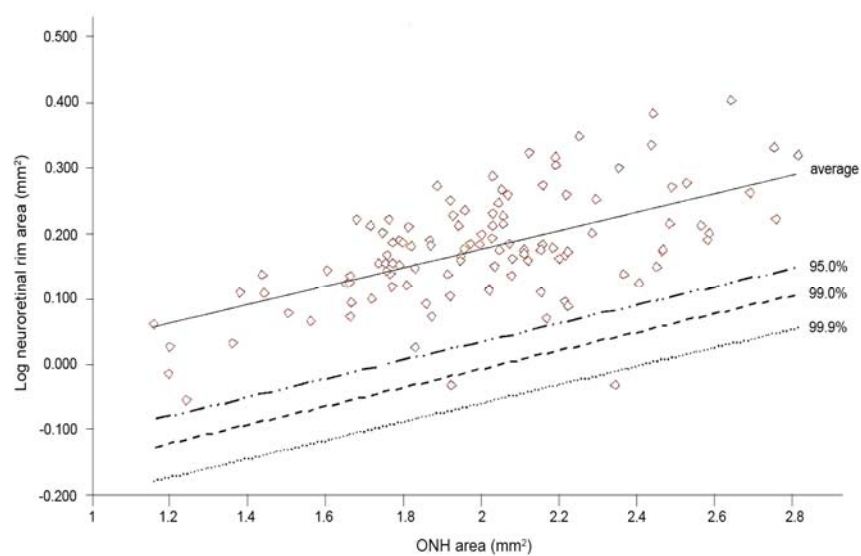


Figura 16: Logaritmo del área del ANR.

La figura muestra la línea de regresión lineal entre el logaritmo del ANR y el área del disco (50%). Ésta es la relación “media” o “predicha” entre el logaritmo del área del ANR y la del disco óptico. Las tres líneas inferiores representan los intervalos de predicción inferiores 95,0%, 99,0% y 99,9% para la misma relación. Esto significa que, para un intervalo de predicción del 95,0%, se espera que el 95% de los ojos normales tengan un área de ANR por encima de la línea de intervalo.

Estos intervalos se calculan globalmente para la cabeza del NO y para cada uno de los seis sectores predeterminados. Se clasifica como “dentro de los límites normales” cuando las áreas global y sectoriales del ANR superan el intervalo del 95% de predicción. Si el área del anillo, en cualquier segmento, recae entre los intervalos de predicción del 95% y 99,9%, la cabeza del NO se clasifica como “borderline”. Se clasificaría como “fuera de límites normales” cuando el área del ANR se situara por debajo del intervalo de predicción del 99,9%.

La base de datos usada para el MRA fue de 349 sujetos en el HRT II (242), todos ellos de raza caucásica y con una ametropía <6 dioptrías. En el HRT III la base de datos se aumenta en 733 ojos caucásicos y 215 ojos pertenecientes a individuos de raza negra y 104 indios (242, 245). Los tamaños del disco en caucásicos comprenden un rango entre 1,0 y 3,6 mm², y hay pocos discos oblicuos. Por ello la clasificación de MRA debería tomarse en cuenta de manera cuidadosa en pacientes pertenecientes a una raza distinta de la blanca, aunque hay publicaciones que han demostrado una especificidad en raza negra similar.

	Controles Caucásicos	Controles Africanos	Controles indios
Número de ojos	733	215	104
Número de sujetos	452	111	64
Media de edad de sujetos (años)	48,8	40,8	47,7
Rango de error refractivo (Dp)	± 6,0	± 5,0	± 6,0
Rango de tamaño de disco (mm ²)	1,0 – 3,6	1,4 – 3,4	0,9 – 4,1

Tabla 5: Características de la base de datos del MRA.

Si el error refractivo o el tamaño del disco del ojo examinado está fuera de los rangos de la base de datos normal, aparecerá un mensaje en la pantalla para tenerlo en cuenta (245).

8.2.6.3.6. *Glaucoma Probability Score (GPS)*

Esta herramienta, sólo presente en el HRT III, proporciona un valor de probabilidad de que una papila se ajuste a un modelo de glaucoma en función de la morfología papilar y de la retina peripapilar (236, 244).

El GPS proporciona una valoración estructural objetiva de la cabeza del nervio óptico. Esta técnica ajusta un modelo a la cabeza del nervio óptico examinada. El modelo que es usado describe la topografía de la cabeza del nervio óptico como la suma de dos funciones matemáticas. El disco óptico se representa como un cono (según la función de distribución Gaussiana) y la capa de fibras peripapilares como una superficie cuadrada.

En el modelo de los ojos glaucomatosos la curvatura de la superficie cuadrática está alterada comparada con el modelo de ojo normal: la capa de fibras peripapilares es más plana, la función de distribución Gaussiana es más ancha, profunda e inclinada (245).

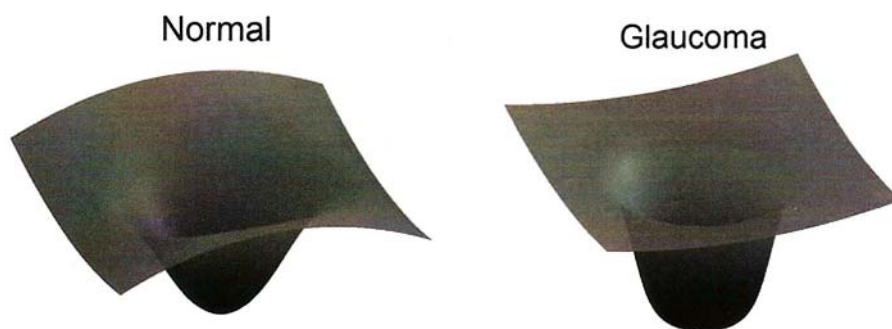


Figura 17: Modelos topográficos del nervio óptico en GPS.

La principal ventaja del GPS respecto del MRA desde el punto de vista operativo es que este indicador no necesita el trazado de una línea de contorno, ni usa plano de referencia. Además realiza un análisis operador independiente porque es automático (242). El GPS usa cinco parámetros estereométricos, dos parámetros de CFNR (curvatura

horizontal y vertical de la CFNR), y tres parámetros ópticos (tamaño de la excavación, profundidad de la excavación y la pendiente del anillo).

Los resultados de investigaciones comparando MRA y GPS son extensamente conflictivos, particularmente respecto a la sensibilidad (224, 226, 227, 230, 237, 242, 247-254) y a la capacidad de diferenciar ojos glaucomatosos de normales (242). El coeficiente de concordancia en la clasificación entre MRA y GPS varía según los estudios: pobre, de $k=0,216$ (95% IC: 0,119-0,315) (255), o $k=0,34$ (249). La sensibilidad y especificidad tanto del MRA y GPS varían en función de si los resultados “borderline” se consideran negativos o positivos. La sensibilidad del MRA varía según diferentes estudios del 30,61-39,8% al 93,2-98% y la especificidad varía entre el 57,14-68,7% al 83-1-98% (249, 255). En el caso del GPS la sensibilidad varía del 71,7-81,63% al 69,7-73,47% y la especificidad del 85,5-95,92% al 34,69-54,2%, en función de cómo hayamos considerado el borderline. El sistema GPS tiene tendencia a tener una sensibilidad más alta y una especificidad más baja comparada con el MRA, aunque el área bajo la curva ROC es similar entre ambos, sugiriendo que la relación entre la sensibilidad y la especificidad entre ambos sistemas son similares (242, 249, 250). Esto sugiere que el GPS proporciona una mejor información para confirmar un disco como normal, mientras que el MRA es más útil en confirmar una sospecha de glaucoma (255).

La sensibilidad y especificidad también dependen de la gravedad del glaucoma y del tamaño del NO. El sistema GPS es mejor para detectar pacientes en fases tempranas de glaucoma (230, 249, 255). La sensibilidad es más baja y la especificidad más alta en discos ópticos pequeños ($<1,7 \text{ mm}^2$) comparadas con los medianos y grandes, tanto del GPS como del MRA (248, 250). Sin embargo, Zangwill (250) sugiere que el tamaño del disco y la severidad del daño del campo visual no afectan al MRA tanto como al GPS.

8.2.6.3.7. Análisis de cambio topográfico (TCA)

El análisis de la progresión del daño glaucomatoso se realiza por una descripción cuantitativa de los cambios temporales de la topografía del nervio óptico. El software del HRT usa el examen más antiguo como basal. Los exámenes realizados posteriormente son considerados exámenes de seguimiento (245).

Los exámenes de seguimiento son normalizados respecto al examen basal de manera automática. La normalización se basa en una corrección de cambios de desplazamiento, rotación, oblicuidad, magnificación y perspectiva. Esta normalización asegura que las diferencias entre las imágenes que son debidas a condiciones diferentes de la imagen sean eliminadas, y que los exámenes basales y posteriores puedan ser comparados para detectar progresión glaucomatosa. El proceso de normalización también activa la transferencia automática de la línea de contorno a los exámenes de seguimiento.

El método más importante para detectar progresión glaucomatosa es el TCA. En cada examen que se realiza con el HRT se obtienen tres series de imágenes tridimensionales, que concuerdan con sus correspondientes imágenes topográficas. A partir de ahí, grupos de 4x4 píxeles adyacentes son combinados para crear los llamados súper píxeles (para cada súper píxel hay 48 medidas de altura y 48 de seguimiento). Estas 96 medidas de cada súper píxel son usadas para desarrollar lo que se llama un test F. Este test F se basa en la comparación, que realiza el software, de la “variabilidad interna” del examen basal y de los de seguimiento con la “variabilidad acumulada”. Si la variabilidad acumulada es significativamente mayor, entonces hay un cambio en la altura en la localización correspondiente. Al resultado se le llama mapa de probabilidad, y muestra la probabilidad de error del test F. Los súper píxeles con una probabilidad de error de menos del 5% para rechazar las hipótesis de varianzas indican un cambio en la localización correspondiente. Para asegurar la mayor precisión en la detección del cambio, se necesitan, por lo menos, dos exámenes de seguimiento.

Es importante resaltar que el TCA es independiente de la línea de contorno; es decir, no se requiere definir la línea de contorno para el análisis del TCA.

En la pantalla del TCA aparecen varias filas de imágenes. En la fila superior se muestran las imágenes topográficas, en la segunda el mapa de significado y en la tercera el mapa de cambio de las topografías correspondientes.

El mapa de cambios muestra las diferencias en altura de la superficie retiniana. En los exámenes de seguimiento las regiones más deprimidas aparecen en color rojo, y las regiones más elevadas en verde. Las áreas que no han cambiado aparecen en color negro.

El mapa de significado muestra los cambios estadísticamente significativos que son reproducibles en el tiempo, superpuestas sobre la imagen reflectante. Los cambios significativos aparecen sólo si pueden ser reproducidas por lo menos en dos imágenes de seguimiento. Los píxeles rojos también indican depresión y los verdes elevación, La saturación del color aumenta con el cambio absoluto en la altura; es decir, el color depende del mapa de probabilidad pero la intensidad está tomada del mapa de cambio.

El análisis de grupo permite evaluar el cambio temporal del tamaño y la cantidad de cambio en un grupo significativo de súper píxeles. El cambio en los valores de los parámetros estereométricos en el tiempo puede usarse para valorar la progresión del glaucoma.

8.3. Otras pruebas de exploración

8.3.1. TONOMETRÍA

Todos los tonómetros clínicos miden la PIO mediante la relación entre la deformidad del globo ocular y la fuerza responsable de esa deformidad. En los siguientes apartados se desarrollarán los principales tonómetros.

8.3.1.1. Tonómetros de indentación

La deformidad del globo se produce mediante un cono truncado. Producen un desplazamiento de un gran volumen intraocular. El tonómetro prototipo de este grupo es el de Shiøtz.

8.3.1.2. Tonómetros de aplanación

8.3.1.2.1. Tonómetro de aplanación de Goldmann

El tonómetro de aplanación más importante es el Tonómetro de Aplanación de Goldmann, considerado como el tonómetro *gold standard* (256)(257). Los tonómetros de aplanación se basan en el principio de Imbert-Fick, que postula que, en una esfera ideal, la presión dentro de la esfera (**P**) es igual a la fuerza necesaria para aplanar la superficie (**F**), dividida por el área de aplanación (**A**):

$$P=F/A$$

La PIO es proporcional a la presión aplicada sobre el globo ocular (sobre la córnea) y a la delgadez de las paredes del globo ocular. Sin embargo, el ojo humano no es una esfera ideal, pues la córnea es rígida y se resiste a la aplanación. La rigidez corneal y la atracción capilar (que ejerce el menisco para atraer el tonómetro hacia la córnea) se compensan cuando el área de aplanación tiene un diámetro de 3,06 mm, como el cono del Tonómetro de Aplanación de Goldmann.

El tonómetro de Goldmann está dotado de un doble prisma que convierte el área circular de aplanación corneal en dos semicírculos. Para la realización de las mediciones precisa de colirio anestésico y fluoresceína.

Como se desarrollará posteriormente en esta Tesis Doctoral, el grosor corneal central influye en la determinación de la presión intraocular (125, 258). Goldmann reconoció desde el principio que las asunciones físicas utilizadas en el diseño de su tonómetro estaban basadas en córneas con grosores centrales de entre 500 y 520 micras (259-261) (asumió éstas como normales y representativas de casi todos los ojos con córneas sanas), y que tonometrías en córneas extremas (muy finas o gruesas) infraestimaban o sobrestimaban las medidas, como se corroboró posteriormente (262). Otros parámetros, como la curvatura corneal, la longitud axial y la rigidez escleral, también se han identificado como posibles fuentes de error (263).

Distintas fórmulas se han desarrollado para tratar de corregir estos factores de confusión, sin que ninguna de ellas haya sido satisfactoria para su aplicación en la práctica clínica diaria (150).

8.3.1.2.2. Otros tonómetros de aplanación

- El tonómetro de Perkins que es portátil y lleva una batería, tiene la ventaja de que puede medir en posición vertical y horizontal.
- El tonómetro de aplanación de Draeger, parecido al de Perkins pero con un motor eléctrico.



Figura 18: Tonómetro de Perkins.

- El tonómetro de Mackay-Marg, consiste fundamentalmente en un émbolo montado sobre un muelle, que se extiende 10 μm fuera de una plataforma plana. El movimiento del émbolo se determina por medio de un transductor y queda registrado en papel. Un tonómetro de este tipo, aunque automático, es el Tono Pen.

8.3.1.3. Tonómetro de contorno dinámico (PASCAL)

El tonómetro de contorno dinámico o tonómetro de Pascal posee un terminal de 7 mm de diámetro con una superficie cóncava que se adapta al contorno de la córnea y le permite mantener su forma y curvatura, siendo la distorsión ejercida mínima al no aplanarla. Posee un sensor de presión digital integrado en la superficie cóncava del tonómetro que permite la medida directa de la PIO transcorneal, lo que permite, una medida de la PIO, teóricamente, independiente de las características corneales (256, 257).

Dispone de una pantalla en la que se muestra el valor de la presión intraocular, un indicador de la calidad de la medida y el valor de la amplitud de pulso ocular que refleja al diferencia de presión entre la sístole y la diástole, por lo que representa una medida indirecta del flujo sanguíneo ocular.

8.3.1.4. Tonómetro de rebote

El tonómetro ICare® consta de dos muelles coaxiales que impulsan una sonda magnetizada hacia la córnea, detectando la desaceleración de la misma tras rebotar contra la córnea. El movimiento de la sonda induce cambios de voltaje en los extremos de los muelles dando lugar a un campo magnético con un voltaje determinado que se detecta por un sensor. El voltaje producido es proporcional a la velocidad de la sonda tras rebotar en el ojo (256, 257).

8.3.1.5. Analizador de respuesta ocular (ORA)

Se trata de un tonómetro de aire que permite estudiar las propiedades biomecánicas de la córnea y corregir la presión intraocular en función de las mismas (256, 257). El pulso de aire que origina induce una deformación de la córnea que pasa por una fase de aplanación hacia una ligera concavidad. Una vez que el pulso cesa, la córnea regresa a su estado original a través de una segunda fase de aplanación. Así se obtienen dos valores de presión correspondientes a cada una de las fases de aplanación. La diferencia entre esas dos presiones se denomina histéresis corneal y su media constituye la llamada PIO correlacionada con Goldmann. La histéresis corneal refleja la capacidad de la córnea de absorber y disipar energía, y es la base para la corrección que el tonómetro realiza sobre la PIO, que tiene como consecuencia lo que se denomina PIO compensada. Se cree que esta presión compensada estaría menos afectada por las características corneales que la determinada mediante los tonómetros de aplanación convencionales (264).

8.3.1.6. Tonómetro de no contacto Corvis

Es un tonómetro de aire y paquímetro que además proporciona medidas de propiedades biomecánicas corneales. Durante la deformación corneal en respuesta al impulso de aire, la córnea pasa por una primera y segunda aplanación respectivamente y el aparato realiza medidas relacionadas con la deformación corneal tales como el tiempo, la velocidad y amplitud de la primera y segunda aplanación, la concavidad máxima y la amplitud de la deformación (257).



Figura 19: Tonómetro Corvis.

8.3.1.7. Otros tonómetros

Los tonómetros de no contacto usan un chorro de aire para deformar la córnea y miden el tiempo o la fuerza del chorro de aire requerida para crear una deformidad corneal estándar.

8.3.2. PAQUIMETRÍA

La paquimetría mide el espesor corneal y es uno de los parámetros más importantes en la práctica clínica en una consulta de glaucoma.

El espesor corneal central (ECC) normal medio puede variar según diferentes trabajos. Para Rapuano (163) el ECC medio es de 515 μ con un rango entre 410 y 625 μ . La medida del grosor medio paracentral inferior es de 522 μ , y la superior de 574 μ . La media del grosor corneal periférico es de 633 μ y de 673 μ en la zona inferior y superior respectivamente.

El valor medio del ECC en la población española según el trabajo publicado por Gros-Otero (265) es de $548 \pm 30,7 \mu$, siendo en varones de $546,2 \pm 31,8 \mu$, mientras que en mujeres es de $552 \pm 29,3 \mu$. Estos valores del ECC están definidos tonométricamente; así, córneas finas se consideran aquellas con un valor $<517,51 \mu$, córneas medianas las correspondientes a un valor $\geq 517,51$ y $\leq 578,91 \mu$, y las córneas gruesas $>578,91 \mu$. Sin

embargo, el OHTS proporciona valores del ECC definidos en función del riesgo que tienen para desarrollar glaucoma (161). En este estudio el valor medio entre todos los participantes fue de $573,0 \pm 39,0\mu$. Dividido por razas, la afroamericana fue de $555,7 \pm 40\mu$ y en raza caucásica de $579,0 \pm 37\mu$. Para el OHTS se consideran córneas finas aquellas $\leq 556\mu$, córneas medianas, $>556\mu$ y $\leq 591\mu$, y gruesas $>591\mu$. En esta Tesis hemos considerado como córneas finas, medianas o gruesas los criterios del OHTS para los grupos de padres con glaucoma y sus hijos, y los criterios del estudio de Gros-Otero en población sana para nuestras muestras de padres e hijos sanos.

Una implicación de la importancia del grosor corneal es su influencia sobre la medida de la PIO, sobre la que puede actuar como un factor de confusión (148, 266-270). Se ha sugerido una corrección de la PIO medida con tonómetro de aplanación de 2,5 mmHg por cada 50 micras de aumento del grosor normal (150, 267). Así, córneas finas infraestiman el valor de la PIO hasta 4,9 mmHg, mientras que córneas gruesas producen sobreestimaciones de hasta 6,8 mmHg. Es necesario interpretar los valores tomados con los tonómetros de aplanación en función del grosor corneal, sobre todo en córneas finas (268). El grosor corneal central juega un papel de riesgo en pacientes con glaucoma (271) comportándose, las córneas finas, como un factor predictor en el desarrollo de glaucoma de ángulo abierto (267).

La PIO se ve influenciada por las propiedades biofísicas de la córnea: El *módulo de Young* o *módulo de elasticidad longitudinal* es un parámetro que caracteriza el comportamiento de un material elástico, según la dirección en la que se aplica una fuerza. Este comportamiento fue observado y estudiado por el científico inglés Thomas Young. Para un material elástico lineal e isótropo, el módulo de Young tiene el mismo valor para una tracción que para una compresión, siendo una constante independiente del esfuerzo siempre que no exceda de un valor máximo denominado límite elástico. Tanto el módulo de Young como el límite elástico son distintos para los diversos materiales. Una vez superado el límite elástico los materiales tienen un comportamiento plástico. Este límite elástico es siempre mayor que cero: si se tracciona una barra, aumenta de longitud, no disminuye. Sin embargo, para materiales no homogéneos, los módulos de tracción y compresión son diferentes.

En física, la *ley de elasticidad de Hooke* o *ley de Hooke*, originalmente formulada para casos del estiramiento longitudinal, establece que el alargamiento unitario que experimenta un material elástico es directamente proporcional a la fuerza aplicada F :

$$\epsilon = \Delta L / L = F / AE$$

siendo Δ , el alargamiento, L , la longitud original, E , el módulo de Young, y A , la sección transversal de la pieza estirada. La ley se aplica a materiales elásticos hasta el límite elástico explicado anteriormente. La ley de Hooke describe cuánto se alargará un resorte bajo una cierta fuerza estudiando la relación lineal entre esfuerzo y deformación.

Los primeros trabajos publicados sobre las mediciones de las propiedades elásticas de la córnea son de Friedenwald sobre ojos enucleados. Describió la rigidez ocular como la resistencia del ojo a las fuerzas de distensión y lo aplicó a una fórmula matemática para intentar cuantificar la rigidez como un parámetro dependiente de presión y volumen (272, 273).

Estudios ex-vivo han demostrado que la córnea tiene un comportamiento elástico no lineal, de forma que el módulo de Young aumenta al aumentar la tensión del tejido (274, 275). Estudios previos también habían detectado un aumento de la rigidez ocular al aumentar la PIO (276, 277). El módulo de elasticidad corneal también varía en función de la dirección de la fuerza y de la región de la córnea sobre la que se aplique, de forma que, es mayor meridionalmente sobre el centro y área paracentral, y circunferencialmente sobre el limbo, debido a la disposición especial de las fibras de colágeno (278). Silver realizó una revisión en la que unificó todos los estudios previos de cálculo de la rigidez ocular. Propuso una fórmula uniforme, que, según los autores, es más exacta que la de los trabajos de Friedenwald (279). Aunque el módulo de Young in-vivo permanece desconocido, se han desarrollado modelos matemáticos que predicen que su valor varía con el de la PIO, de forma que la rigidez es mayor cuanto mayor es ésta (280).

La *histéresis* es la tendencia de un material a conservar una de sus propiedades en ausencia del estímulo que la ha generado. Existen distintos tipos de histéresis. El tipo de histéresis que nos interesa es la *histéresis elástica*. Fue una de las primeras en estudiarse y describirse. El ejemplo clásico consiste en una goma elástica colgada de un extremo, al que

en el otro extremo se le añaden sucesivamente pesos. El estiramiento obtenido al colocar un peso es menor que el que se invierte al quitarlo. Ésto indica que se necesita una mayor energía para estirar la goma que para contraerla. Esta energía al final del proceso se pierde en forma de calor (281).

La histéresis por tanto no se corresponde con la deformabilidad de un objeto, en nuestro caso la córnea. La histéresis corneal representa (en la medida de la PIO) que la fuerza ejercida al aplanar la córnea es distinta de la necesaria para que vuelva a su estado normal de reposo. Es, por tanto, una característica biomecánica de la córnea, pero no se corresponde con la resistencia a la deformación (aplanación). Al medir la PIO lo hacemos de una forma indirecta y por tanto, es realmente esa resistencia o rigidez de las paredes oculares lo que realmente interesa y no las diferencias de energía necesarias entre el momento de aplanar la córnea con el tonómetro y su vuelta a la situación de reposo (281).

Glass a través de un modelo viscoelástico realiza un trabajo sobre las variaciones en la histéresis corneal al modificar la elasticidad y la viscosidad. Demuestra que una histéresis baja se puede asociar tanto a una elasticidad elevada como disminuida dependiendo de la viscosidad (282). Ésto demuestra que la histéresis corneal es un parámetro que da una información muy limitada del componente biomecánico de la córnea.

8.3.2.1. Espesor corneal central fino como factor de riesgo de glaucoma

El ECC varía considerablemente en algunos de los subgrupos de glaucomas (principalmente en los GPAA y en los Glaucomas normotensionales) y en la hipertensión ocular (HTO) (270, 283, 284).

8.3.2.1.1. Factor de riesgo para desarrollar glaucoma en hipertensos oculares

En la literatura hay una evidencia fuerte y consistente de que el ECC es un indicador de riesgo fiable para el desarrollo de glaucoma en hipertensos oculares (285-290). La decisión de tratar un paciente hipertenso ocular depende de la valoración del riesgo, del que el ECC es una parte importante.

En el estudio del OHTS (Ocular Hypertension Treatment Study) el ECC ha sido considerado como un potente factor de riesgo, independiente de la PIO, para el desarrollo de glaucoma, en individuos con hipertensión ocular, en particular aquellos con córneas finas (258). Así, un descenso del ECC de 40 micras supuso un 70% de aumento de riesgo de desarrollar glaucoma. El EGPS (European Glaucoma Prevention Study) también apoya el estudio del OHTS mostrando el grosor corneal como factor predictivo para desarrollar glaucoma, viendo que aumentaba la incidencia de glaucoma. A menor ECC, mayor PIO y mayor relación excavación/disco vertical (VCDR) (285).

8.3.2.1.2. Factor de riesgo para la presencia de glaucoma

El ECC como factor de riesgo en el screening de glaucoma es un tema controvertido. Los estudios basados en la población que se encuentran en la literatura no muestran un resultado positivo en su totalidad.

Hay estudios poblacionales que no encuentran asociación del ECC y la presencia de glaucoma (291-293). No encuentran diferencias significativas en el valor del ECC entre población sana y con glaucoma. Hay que tener en cuenta que estos estudios no se hicieron con raza caucásica, y dos de ellos realizaron la medida del grosor corneal con paquímetros ópticos (291, 293).

El grosor corneal como factor de riesgo en GPAA también se ha estudiado en otros grupos raciales. En el estudio de Barbados (294) se estudiaron distintos factores de riesgo para desarrollar glaucoma en individuos afro-americanos sanos. El riesgo de desarrollar glaucoma fue mayor en sujetos con córneas finas (40% de riesgo por disminución de 40 micras en el ECC, con una Odds ratio de 1,41, y una Odds Ratio de 3,1 con $ECC \leq 505$ micras). Se encuentran diferencias en el ECC de pacientes con glaucomas ($ECC = 520,6$ micras) y controles ($ECC = 530$ micras) (175) pero con un valor de significación de $p = 0,07$. Otros estudios también apoyan la hipótesis de que la córnea fina está asociada a la presencia de glaucoma están realizados (295, 296).

Todos estos trabajos sugieren que las córneas con un grosor central fino están frecuentemente asociadas a glaucoma diagnosticado pero no está claro si la medida del ECC sería útil como herramienta de screening en casos nuevos.

8.3.2.1.3. *Factor de riesgo para la progresión de glaucoma*

Tanto el OHTS como el EGPS demostraron que pacientes con hipertensión ocular con un ECC más delgado, presentan un mayor riesgo de desarrollar glaucoma que los pacientes con un ECC más grueso. A pesar de que no hay estudios concluyentes que demuestren una relación clara entre el ECC y la progresión de la enfermedad (297), hay trabajos que consideran las córneas finas como factor de riesgo para la progresión del glaucoma preperimétrico, encontrándose una probabilidad acumulada de progresión del campo visual de 46% cuando el ECC es menor de 545 micras y un 11% cuando el ECC \geq 545 micras (235, 286, 298, 299).

Sin embargo, el EGPS (297) no encuentra el ECC como un factor de riesgo de progresión en pacientes con glaucoma en etapas precoces. Posteriormente esta hipótesis fue apoyada por otros autores (295, 300). Chauhan apoyó esta idea estudiando el ECC como factor predictivo para el campo visual y la progresión de la neuropatía óptica con HRT y observó que había una asociación entre las córneas finas y el defecto medio del campo visual pero no había correlación con cambios en el campo visual cuando se hacía el análisis de manera longitudinal; así también, Hewitt concluye que el ECC no es un parámetro útil para valorar el riesgo de progresión del campo visual y el disco óptico.

Existen diversas teorías que permiten explicar la relación entre el ECC y el desarrollo de glaucoma (260). En primer lugar, se planteó la posibilidad de que, dado que en el OHTS y en el EGPS la PIO fue registrada mediante el tonómetro de Goldmann, y éste está calibrado para un ECC de 520 micras, pudiera existir una desviación en las mediciones como consecuencia de esta variación. De hecho, diversos estudios han demostrado que las diferencias entre la PIO real y la PIO medida mediante el tonómetro de Goldmann, pueden diferir hasta en 11 mmHg, cuando existen grandes diferencias en el ECC (301, 302). En segundo lugar, se planteó una posible correlación entre las propiedades biomecánicas del ECC y las de la lámina cribosa, pudiendo influir sobre el desarrollo del glaucoma o la progresión de la enfermedad (260, 297).

Como resultado de los planteamientos anteriores, se ha intentado desarrollar una fórmula matemática que permita corregir los valores obtenidos con el tonómetro de Goldmann en función del ECC (301). A pesar de ello, las fórmulas lineales de corrección no han demostrado ser fiables a la hora de estimar la PIO real (260). Varios estudios han

demostrado una mayor influencia de las propiedades biomecánicas de la córnea sobre la estimación de la PIO real, que el ECC. Se ha podido comprobar, mediante un modelo corneal, que las propiedades biomecánicas de la córnea pueden influir en errores de medición de hasta 17 mmHg, siendo muy superiores a los errores en medición por la influencia del ECC (303, 304).

Otros estudios sugieren una relación entre el ECC y el nivel de severidad del glaucoma (296, 305, 306), bien por alteración del campo visual o de la topografía del nervio óptico, de manera que a córneas más finas mayor severidad, por lo que estos casos se deberían tratar con mayor agresividad (307). Para un incremento de 10 μ en el ECC, la diferencia entre VCDR verdadero y el predicho normal disminuye en 0,009 con un coeficiente de determinación de 0,04 ($p < 0,0001$) (308). De esta manera, Hewitt sugiere que las córneas gruesas tienen un papel protector ante el glaucoma y las finas un papel pronóstico. En el EGPS la correlación entre ECC y el VCDR fue de $r=0,05$ (285).

El papel del ECC como factor de riesgo en la progresión del glaucoma no está claro. Parece que sí es un factor de riesgo para la progresión de HTO a glaucoma; sin embargo no existe asociación entre la progresión del glaucoma y las córneas finas en estudios importantes como el EGPS, ensayo randomizado controlado (297).

8.3.2.2. Espesor corneal central fino como consecuencia de glaucoma

En este apartado nos disponemos a explicar las diversas causas por las que el ECC puede disminuir en pacientes con glaucoma.

Como se ha comentado anteriormente el EGPS no considera el grosor corneal como un factor de riesgo independiente para la progresión del glaucoma. Como se explicó en el apartado de embriogénesis, el estroma corneal y el NO tienen un origen común (el tubo neural derivado del neuroectodermo). El ECC puede estar relacionado con las características de la lámina cribosa y esclerales asociadas con la neuropatía óptica glaucomatosa (309). Así mismo, el ECC se correlaciona con el espesor escleral anterior en pacientes con GPAA (310).

La PIO afecta a la cabeza del NO pero también a las paredes oculares, tanto a la córnea como la esclera (311). Actualmente se han realizado diversos estudios sobre la orientación y cambios estructurales de las fibras esclerales en ojos glaucomatosos (311-316). Nguyen demostró que los ratones CD1 tenían ojos más largos, mayor distensión en algunas direcciones y la córnea más fina en los casos de glaucoma, teniendo, así, mayor tendencia a un daño de células ganglionares de la retina que los ratones B6. También en los ojos glaucomatosos se observó una mayor rigidez escleral similar a los hallazgos en monos y ojos humanos (315). Elizabeth Cone-Kimball publicó que existe un descenso en los elementos no fibrilares de la esclera, alteraciones en la orientación lamelar, un aumento del número de las fibras de colágeno más pequeñas, menor número de las fibras grandes, y un aumento relativo en el número de capas de fibroblastos esclerales (312). Otros autores proponen un cambio en la esclera posterior de los ojos con glaucoma. En el estudio de Pijanka se demuestra que en ojos glaucomatosos la anisotropía de las fibras de los cuadrantes superior-temporal e inferior-nasal de la región peripapilar era más baja que en los ojos sin glaucoma. Para Pijanka y Coudrillier las diferencias regionales de las fibras peripapilares entre individuos glaucomatosos y sanos pueden representar cambios adaptativos en respuesta a un aumento de la PIO o ser una característica predisponente para un mayor daño axonal en el glaucoma (313, 316).

Varios estudios han evaluado la relación entre el ECC y los parámetros del disco óptico medidos objetivamente. Sin embargo proporcionan resultados inconsistentes (317, 318). Córneas delgadas pueden estar asociados con cabezas de NO más débiles y esta debilidad puede estar relacionada con una lámina cribrosa más delgada (306, 319, 320).

Jonas también estudió la posibilidad de una correlación entre el ECC y el grosor de la LC (dada la importancia que tiene en el desarrollo del glaucoma). Jonas no encontró correlación entre los dos parámetros, sugiriendo así que la asunción de la relación entre el ECC y la susceptibilidad de padecer glaucoma no se puede explicar por un paralelismo entre el grosor corneal y el grosor de la LC (321). En 2008, Wells (322) también estudió la correlación entre el grosor corneal y la complianza del nervio óptico (medida como cuánto de profunda es la excavación del nervio óptico). En su trabajo no encontró correlación entre el ECC y la superficie de la cabeza del nervio óptico ni en sanos ni en glaucomas, aun siendo el ECC más fino en glaucomas. Sin embargo sí encontró correlación entre la

histéresis corneal y la deformidad de nervio óptico en glaucomas, que no encontró en sanos.

La mayor parte del conocimiento sobre el impacto del espesor corneal en el glaucoma se refiere al ECC. Sin embargo, Jordan (323) no encontró diferencias entre los grupos con glaucoma de tensión normal e HTO en el espesor corneal central y paracentral medido mediante paquimetría óptica de barrido (Orbscan II). El estudio corrobora las diferencias de ECC entre HTO y glaucoma de tensión normal pero también encontró que los cuadrantes paracentrales correspondientes diferían significativamente entre los grupos, siendo en los pacientes con glaucoma las córneas más finas que en los sanos. Saenz-Frances también manifiesta en un estudio realizado en 2013 la importancia del grosor corneal en otras zonas de la córnea diferentes a la central para discriminar entre ojos sanos y ojos con glaucoma (324).

Como se ha explicado anteriormente, Goldmann ya sugirió en 1957 que la PIO medida por tonometría de aplanación puede verse afectada por el ECC (325). Medeiros y Weinreb (326) argumentaron que, otros factores, tales como la elasticidad de la córnea y la viscoelasticidad, además del espesor de la córnea, pueden afectar a las lecturas tonométricas y las fórmulas para corregir la PIO medida con tonómetro de aplanación de Goldmann (327) y no tienen del todo en cuenta estos factores (303, 327, 328).

A diferencia del tonómetro de Goldmann y los tonómetros de no contacto, el tonómetro de contorno dinámico ha demostrado reducir el efecto del ECC sobre la medición de la PIO en poblaciones que incluían pacientes sanos y glaucomatosos (329). Sin embargo, otros estudios realizados con pacientes con GPAA, indican una relación entre el ECC y la PIO medida con estos tonómetros (330). Esta diferencia puede deberse a que los pacientes con glaucoma están bajo tratamientos hipotensores tópicos que pueden alterar la estructura de la matriz extracelular corneal, y modificar las propiedades biomecánicas de la córnea. Por lo que un tonómetro de contorno dinámico puede que no sea del todo fiable en pacientes con glaucoma con ECC fuera de la media (260).

Algunos fármacos hipotensores oculares, tales como los inhibidores de la anhidrasa carbónica tópicos y análogos de la prostaglandina F2a, inducen cambios en el ECC (331-336), principalmente una disminución de su grosor. Estos cambios pueden estar asociados

a alteraciones de las propiedades biomecánicas de la córnea con una diferente respuesta al aumento de la PIO (337).

Por otro lado se ha demostrado que, pacientes con GPAA tienen un mayor desplazamiento de la superficie corneal posterior que individuos sanos, así como diferencias en la elevación corneal anterior (338). Lo que indica que el aumento de la PIO produce una modificación en la estructura de la córnea con un mayor desplazamiento de la superficie corneal posterior en ojos con glaucoma.

También se ha estudiado la relación entre el ECC y la severidad de glaucoma. Iester sugiere que en parejas de ojos con una diferencia en el espesor corneal >20 micras puede haber una relación con glaucomas más avanzados (339).

8.3.2.3. Tipos de paquímetros

El primer sistema de medida óptico se desarrolló en 1880 por Blix. Posteriormente se hicieron instrumentos de medida similares, hasta que en 1964 se comercializó el paquímetro Haag-Streit (148). Hay diversos tipos de paquímetros que se usan en la práctica diaria.

8.3.2.3.1. Paquimetría óptica convencional

El paquímetro óptico se basa en un sistema desdoblador de imagen adaptado a la lámpara de hendidura, que permite obtener un valor del espesor de la sección óptica observada cuando las imágenes de la superficie anterior y posterior de la córnea coinciden. Este valor es asociado al índice de refracción y a la curvatura corneal, que permite establecer el valor del espesor corneal (340, 341).

8.3.2.3.2. Paquimetría ultrasónica

La paquimetría ultrasónica es el método estándar hoy en día para la medición del espesor corneal.

La paquimetría de ultrasonido se basa en una sonda, que al contactar con la córnea, emite unas ondas ultrasónicas y recibe la reflexión “eco” de la interfaz córnea/humor acuoso, donde se produce un cambio de las propiedades acústicas (impedancia acústica) del medio de propagación, lo cual es recibido y procesado por el paquímetro (341).



Figura 20: Paquímetro ultrasónico.

Presenta algunas ventajas respecto a la paquimetría óptica, como son la rapidez, objetividad, facilidad de uso, movilidad del instrumento, mayor precisión en la medición del espesor corneal y una alta reproducibilidad inter e intra-observador (342).

8.3.2.3.3. Otros tipos de paquímetros

Otros tipos de paquímetros son:

- La paquimetría óptica topográfica.
- La paquimetría con tomografía de coherencia óptica.
- La microscopía especular.
- La microscopía confocal.

Sección 2: Glaucoma

1. HISTORIA

A lo largo de los siglos se diferencian tres periodos del estudio en el glaucoma (343).

1.1. 400 AC al 1600 DC

La primera vez que se mencionó el término **glaucoma** fue en “*Los Aforismos de Hipócrates*”. Posteriormente, este término apareció en la mayoría de los textos médicos. El concepto de glaucoma fue aplicado a unos hallazgos en la vejez en las cuales se producían diversas anomalías en el área de la pupila (probablemente un cambio en el color) y episodios de dolor severo por la elongación de las capas oculares, teniendo como resultado inevitable la ceguera.

1.2. Del 1600 al 1854

El glaucoma se evidenció por la aparición de cuatro características:

- El fracaso de la cirugía de catarata para mejorar la visión.
- Los signos clínicos oculares en el estadio terminal de la enfermedad.
- La historia específica premonitoria de la enfermedad severa.
- La elevada PIO.

En el siglo XVIII el diagnóstico de la enfermedad se realizaba en un estadio avanzado de pérdida de visión, con atrofia de iris y ataques de dolor agudos. Por otro lado, se diagnosticaba tras un curso prolongado crónico, con un cuadro clínico caracterizado por congestión venosa, midriasis poco reactiva y un grado variable de opacidad nuclear cristaliniiana. En el examen oftalmológico con una fuente de luz, se obtenía un reflejo verdoso. Este signo proporcionó la localización real de la enfermedad y llegó a ser el signo prominente en la literatura del siglo XVIII y XIX.

La PIO elevada, como signo distintivo de la enfermedad, fue mencionada por primera vez en el “*Breviary*” del oculista inglés Banister (1626). En 1738 una referencia clara similar apareció en los escritos de Johann Platner, profesor de la Universidad de Leipzig.

Entre 1830 y 1854, William Mackenzie ejerció una gran influencia en los oftalmólogos europeos y americanos. Él distinguió entre el glaucoma agudo y el crónico. Dio una descripción detallada del curso de la enfermedad, desde el estadio 1 (reflejo verdoso de la pupila) al estadio 6 (el globo ocular atrófico tras la perforación de una úlcera corneal en el glaucoma terminal). Además fue el primero en recomendar una esclerotomía posterior para mitigar la dureza anormal del ojo.

1.3. Del 1854 a la actualidad

Eduard Jaeger, fue el primer investigador en describir y dibujar la apariencia oftalmoscópica del disco óptico glaucomatoso en la literatura. Describió el disco óptico, guiado por una exploración oftalmoscópica monocular, como una “hinchazón” de los tejidos papilares con respecto a la retina de alrededor. Unos meses más tarde, Albert von Graefe observó una prominencia en la papila con glaucoma. La zona anular alrededor de la “prominente papila” fue llamada “halo glaucomatoso”.

La observación oftalmoscópica correcta como una depresión del disco fue confirmada como un hallazgo patológico y se interpretó como un efecto secundario de la presión elevada. Esto hizo pensar a Graefe en la PIO, no como un síntoma, sino como “la esencia” del glaucoma.

2. EPIDEMIOLOGÍA

El glaucoma es la segunda causa más frecuente de ceguera en el mundo (después de la catarata), siendo la primera causa irreversible, con aproximadamente 67 millones de personas, de las cuales, el 10% se estiman que llegarán a la ceguera (10, 344, 345).

En Estados Unidos hay más de 2,2 millones de personas afectos de GPAA. Se prevé un aumento de este número a 3,4 millones de personas en 2020 (10, 346).

2.1. Prevalencia del glaucoma con historia familiar

En la literatura está bien establecido que el GPAA afecta más a individuos con familiares afectos (347, 348). Estudios poblacionales como el de Baltimore (349) y el de Barbados (350), confirman que la historia familiar de GPAA es un factor de riesgo para padecer la enfermedad. Parece haber un aumento de prevalencia de padecer GPAA entre

los familiares de primer grado de pacientes afectos del 2,8% al 13,5% comparado con un 0,5-2% en la población general (351-356).

3. TIPOS DE GLAUCOMA

3.1. Según la causa

3.1.1. GLAUCOMA PRIMARIO

Se llama glaucoma primario aquel cuyo mecanismo para la elevación de la PIO se produzca en el ángulo o en el flujo de salida de manera primaria o idiopática, sin contribución de otra enfermedad ocular o sistémica. Típicamente son bilaterales y normalmente tienen una base genética (10).

3.1.2. GLAUCOMA SECUNDARIO

Se llama secundario aquel glaucoma que se produce a consecuencia de un evento identificable ocular o sistémico. Puede ser uni o bilateral, algunos con base genética, mientras que otros son adquiridos (10).

3.2. Según el mecanismo

3.2.1. GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO

Es el glaucoma en el que las diferentes estructuras del ángulo de la cámara anterior son visibles mediante gonioscopía. La causa puede estar en la malla trabecular (pretrabecular), en el trabeculum (trabecular), distal a la malla, en el canal de Schlemm o a través del sistema de drenaje del acuoso (postrabecular) (10).

3.2.2. GLAUCOMA DE ÁNGULO CERRADO

Incluye situaciones en las que el iris periférico está en aposición a la malla trabecular o a la córnea periférica. Puede haber mecanismos anteriores o posteriores de cierre angular. Los anteriores consisten en puentes de tejido anormal en el ángulo que tiran del iris periférico hacia el ángulo iridocorneal. Los mecanismos posteriores consisten en una presión detrás del iris, del cristalino o del vítreo que empujan al iris periférico hacia anterior. Puede producir o no un bloqueo pupilar (10).

3.2.3. ANOMALÍAS EN EL ÁNGULO DE LA CÁMARA ANTERIOR

Estos glaucomas no están del todo separados de los glaucomas de ángulo abierto ni de los de ángulo cerrado, pero típicamente presentan un desarrollo incompleto de las estructuras que forman el camino convencional de drenaje del humor acuoso. En ellos se incluyen el glaucoma congénito y el juvenil (10).

- | | |
|--|--|
| <p>I. Glaucoma de ángulo abierto</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Pretrabecular <ul style="list-style-type: none"> i. Membrana fibrovascular (Glaucoma neovascular) ii. Capa endotelial (Membrana Descemet-like) <ul style="list-style-type: none"> 1. Síndrome iridoendotelial 2. Distrofia polimorfa posterior 3. Traumatismo penetrante y no penetrante iii. Crecimiento epitelial iv. Crecimiento fibrosos v. Membrana inflamatoria <ul style="list-style-type: none"> 1. Iridociclitis heterocrómica de Fuchs 2. Queratitis intersticial luética b. Trabecular <ul style="list-style-type: none"> i. Idiopática <ul style="list-style-type: none"> 1. Glaucoma Primario de ángulo abierto 2. Glaucoma inducido por esteroides ii. Ocupación de la malla trabecular <ul style="list-style-type: none"> 1. Células rojas hemáticas <ul style="list-style-type: none"> a. Glaucoma hemorrágico b. Glaucoma de células fantasmas 2. Macrófagos <ul style="list-style-type: none"> a. Glaucoma hemolítico b. Glaucoma facolítico c. Glaucoma melanomalítico 3. Células neoplásicas 4. Partículas de pigmento <ul style="list-style-type: none"> a. Glaucoma pigmentario b. Síndrome pseudoexfoliativo c. Uveitis d. Melanoma maligno 5. Proteínas <ul style="list-style-type: none"> a. Uveitis b. Glaucoma facomórfico 6. Agentes viscoelásticos 7. Glaucoma inducido por α-quimiotripsina 8. Vítreo iii. Alteraciones de la malla trabecular <ul style="list-style-type: none"> 1. Edema <ul style="list-style-type: none"> a. Uveitis (Trabeculitis) | <ul style="list-style-type: none"> b. Escleritis y epiescleritis c. Causticaciones por alcalis 2. Traumatismos (Recesión angular) 3. Cuerpo extraño intraocular (hemosiderosis, calcosis) c. Postrabecular <ul style="list-style-type: none"> i. Obstrucción del Canal de Schlemm ii. Aumento de la presión venosa episcleral <p>II. Glaucoma de ángulo cerrado</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Anterior <ul style="list-style-type: none"> i. Membranas contractuales <ul style="list-style-type: none"> 1. Glaucoma neovascular 2. Síndrome iridocorneal endotelial 3. Distrofia polimorfa posterior 4. Traumatismo penetrante y no penetrante ii. Contracción por precipitados inflamatorios b. Posterior <ul style="list-style-type: none"> i. Con bloqueo pupilar <ul style="list-style-type: none"> 1. Glaucoma por bloqueo pupilar 2. Mecanismos inducidos por el cristalino 3. Sinequias posteriores ii. Sin bloqueo pupilar <ul style="list-style-type: none"> 1. Síndrome de Iris Plateau 2. Glaucoma por bloqueo ciliar (Maligno) 3. Tumores intraoculares 4. Quistes en el iris y cuerpo ciliar 5. Contracción del tejido retrolenticular <ul style="list-style-type: none"> a. Retinopatía del prematuro b. Hiperplasia de vítreo primario persistente <p>III. Anomalías en el desarrollo de la cámara anterior</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Alta inserción de la úvea anterior <ul style="list-style-type: none"> i. Glaucoma congénito ii. Glaucoma juvenil b. Desarrollo incompleto del canal Schlemm/malla trabecular <ul style="list-style-type: none"> i. Síndrome de Axenfeld-Rieger ii. Anomalía de Peters c. Adhesiones iridocorneales |
|--|--|

Tabla 6: Clasificación de glaucoma.

4. CAMBIOS MORFOLÓGICOS DE LA CABEZA DEL NERVIO ÓPTICO

La cabeza del NO sufre modificaciones en su morfología durante la enfermedad. Estos cambios se producen de manera progresiva y asimétrica y presentan una variedad de patrones clínicos característicos (10). En los estadios avanzados los tejidos conectivos de la LC llegan a excavar y desplazarse por debajo de la apertura de la membrana de Bruch y el sistema laminar aparece comprimido o colapsado (357). Este cambio en la anatomía del tejido conectivo laminar representa un proceso de remodelación a largo plazo mediado por astrocitos y células de la LC. No se sabe bien si este proceso de remodelación está dirigido por factores vasculares, mecánicos o de otro tipo, pero se sabe que la PIO juega un papel importante (358).

4.1. Patrones clínicos

Los patrones clínicos característicos de los cambios en la cabeza del NO son:

- **Atrofia focal**

La pérdida de tejido en el anillo neuroretiniano de manera selectiva ocurre primordialmente en la región inferotemporal y menor en la superotemporal. Ésto produce un aumento de la excavación de la cabeza del NO en un sentido vertical o de manera oblicua (26, 79, 359-361). El ANR es menor en discos ópticos glaucomatosos que en los normales, signos que debemos tener en cuenta en glaucomas incipientes. Según avanza el glaucoma se afecta el sector temporal y por último el nasal (359).

La atrofia focal del anillo que comienza como un pequeño defecto en los cuadrantes temporales, superior e inferior, se llama muesca polar o focal. Este defecto o muesca puede aumentar y profundizarse y desarrollar un fino rodete marginal nasal. Cuando los vasos cruzan por este remanente de anillo fino adquieren una configuración llamado en bayoneta.

- **Atrofia concéntrica**

Otro tipo de daño glaucomatoso distinto del focal es la atrofia concéntrica. En este caso se produce un adelgazamiento del anillo neuroretiniano en forma de círculos concéntricos, a veces de manera horizontal, pero más frecuentemente hacia infratemporal o

superotemporal (10). Como la expansión de la excavación es de manera generalizada, es importante diferenciarla de la excavación fisiológica. Para ello es importante compararla con la del ojo adelfo, prestando especial atención a la simetría y haciendo un estudio seriado con fotografías de la cabeza del NO.

- **Profundidad de la excavación**

En algunos casos de glaucoma incipiente se produce una profundidad de la excavación. Los vasos que inicialmente bordean la profundidad de la excavación, se colapsan dentro de ella. En este patrón se reconoce más fácilmente la LC.

- **Discrepancia Palidez/ Excavación**

En los glaucomas incipientes el aumento de la excavación progresa más que el área de palidez. Este patrón difiere de otros patrones con atrofia óptica, en las que la palidez es mayor que la excavación. Por este motivo no nos podemos guiar, a la hora de explorar la cabeza del NO, de la palidez sin valorar la excavación. Es muy útil en este sentido seguir el trayecto de los vasos o explorar el disco óptico con técnicas estereoscópicas. A veces esta discrepancia palidez/excavación se ve en algunos nervios normales.

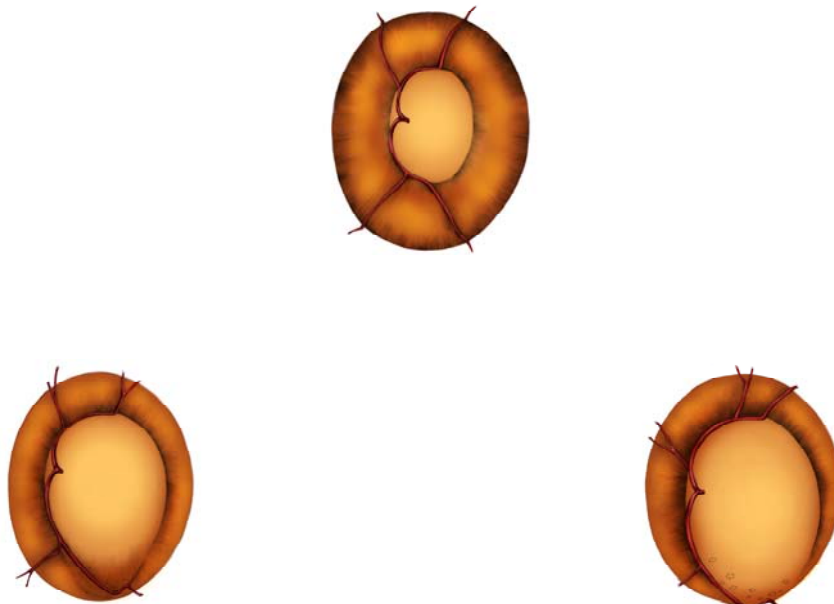


Figura 21: Daño óptico glaucomatoso.

La discrepancia palidez/excavación puede ocurrir con aumento de excavación focal pero también difusa. El aplanamiento es un patrón de daño incipiente en el que se produce un cambio difuso, un aumento de la excavación superficial hacia los márgenes del anillo con retención de la palidez central de la excavación (10). El aplanamiento también puede ser focal, en este caso se produce una excavación en pendiente, superficial, sobre todo en cuadrantes inferotemporales.

- **Excavación glaucomatosa avanzada**

En estadios terminales de la enfermedad se produce una excavación total con un disco óptico blanco por ausencia de anillo neurorretiniano y el desplazamiento completo de los vasos al margen del disco.

4.2. Remodelación de la lámina cribosa

El grosor de la LC y las relaciones anatómicas entre el espacio intraocular y el espacio del líquido cefalorraquídeo difieren significativamente entre los ojos normales y los glaucomatosos (23). Según el estudio que realizó Jonas en 2003, la LC era significativamente más fina y la superficie posterior periférica estaba directamente expuesta a la piamadre y, como resultado, indirectamente al espacio del líquido cefalorraquídeo.

Estudios posteriores con glaucoma incipientes experimentales han demostrado que la LC cambia a una estructura más gruesa y una migración posterior o anterior tras una elevación de la PIO. El proceso por el cual ocurre ésto es desconocido (362). Además, se produce una expansión del canal escleral y un marcado aumento de la cantidad de tejido conectivo comprimiendo la LC (363, 364).

Sin embargo, Quigley lo que detecta en los glaucomas incipientes con microscopía electrónica es una compresión de la lámina cribosa, incluso antes de las alteraciones en el campo visual, y posteriormente una inclinación posterior, implicando sobre todo los polos superior e inferior que la zona central de la lámina cribosa. No encuentra un aumento del diámetro de la abertura escleral a nivel de la membrana de Bruch (365).

Con un realizador de profundidad de imagen en OCT se ha visto que el grosor de la lámina cribosa de pacientes con GPAA ($237,82 \pm 40,23$ micras) es significativamente menor que en controles ($348,14 \pm 23,41$ micras). A su vez, el grosor en glaucomas de

tensión normal es aún menor ($175,11 \pm 22,60$ micras) y sobre todo si éstos tienen hemorragias peripapilares ($160,28 \pm 21,41$ micras) (366).

Parece, por tanto, que en las fases iniciales hay una hipercompliance de la lámina cribosa y después se vuelve más rígida, según evoluciona la enfermedad glaucomatosa (367-369).

En los últimos años se ha propuesto un paradigma biomecánico para el glaucoma que integra factores mecánicos, vasculares y celulares, para describir los múltiples cambios que suceden a lo largo de la vida en la cabeza del NO, tanto en glaucomas como en individuos sanos (370, 371).

Datos experimentales de técnicas histomorfométricas postmortem 3-D sugieren que la LC de ojos normales puede moverse tanto anterior como posteriormente, y que estos cambios son regionales (focales en 1 o 2 regiones) y específicos de cada ojo de un individuo. También sugiere que la magnitud de este desplazamiento es pequeño (aproximadamente $\pm 7 \mu$) (372). La determinación de tal desplazamiento en glaucomas incipientes mediante estas técnicas es problemática, ya que no está claro cómo separar la deformación laminar permanente (remodelación), de la aguda, secundaria a cambios de presión (mecánico) (358).

Roberts, en un estudio experimental con monos en 2010, sugirió que la remodelación de los tejidos conectivos en glaucomas incipientes altera la respuesta biomecánica de la LC ante aumentos de la PIO de una manera ojo-específica. Encontró que el desplazamiento de la lámina en ojos sanos y con glaucoma incipiente es posterior o anterior dependiendo de si la dureza del material de la LC es baja o alta respectivamente. También sugirió que la expansión del canal escleral es generalmente, aunque no siempre, reducida en ojos con glaucoma incipiente. Se vio que la presión era parecida o más baja que en los ojos sanos para el mismo desplazamiento, y está aumentada cuando la LC es más flexible. Según Roberts, el estrés laminar es más bajo en ojos con glaucoma incipiente, independientemente de la flexibilidad de la LC (358).

Múltiples estudios han medido el desplazamiento en la LC secundaria al aumento de la PIO. Estudios experimentales con monos han dado como resultado los siguientes

cambios en la LC: engrosamiento de la lámina de 20 a 60 μ (364, 373), aumento de la excavación de la lámina de 25 a 233 μ (364, 373), aumento del volumen del tejido conectivo 44-82% (363), aumento del número de láminas a través del grosor de LC del 17 al 48% (363), migración posterior del punto de inserción de la lámina posterior (374) y migración posterior menos pronunciada del punto de inserción de la lámina anterior (374). Furnaletto estudió la posición de la LC en pacientes con glaucoma (375). Comparó los dos ojos de distintos individuos y demostró que la LC central y de media periferia está localizada más posterior en ojos con glaucoma que en sanos, así como en ojos con defectos del campo visual comparado con el ojo adelfo sin defecto en el campo visual.

Jonas demostró en glaucomas un aumento mayor de la superficie de los poros en las regiones superior e inferior que temporal y nasal (27). Agoumi y colaboradores (376) publicaron que por aumentos en la PIO de 12 mmHg aproximadamente, la LC se localiza entre -8 y 8 μ respecto a la membrana de Bruch. Levy y Crapps (377) la observaron entre 0 y 22 μ posteriormente para aumentos en la PIO de 15 mmHg. Yan y col (368), una lámina a 79 μ para aumentos en la PIO de 45 mmHg. Sobre la expansión del canal escleral en ojos humanos se sabe poco, excepto que los diámetros del canal escleral a unas presiones fijas de 5 o 50 mmHg son similares en ojos contralaterales que entre ojos no relacionados entre sí (378).

Se ha estudiado la relación entre la migración anterior y posterior de la LC y la expansión del canal escleral (379). La mayoría de las veces existe una asociación entre los dos mecanismos, de modo que el aumento de la expansión escleral está asociado con un descenso de la deformidad posterior de la LC o un aumento de la deformidad anterior. Con las láminas profundas y rígidas, la asociación entre la deformación de la lámina y la expansión del canal escleral es fuerte y consistente con el concepto anterior. Para otras condiciones, tales como una lámina superficial y menos rígida no hay asociación, y para una esclera delgada y rígida, la asociación es opuesta.

Las propiedades de la propia LC influyen mucho en su respuesta a las variaciones de la PIO. La posición de la LC influye en su migración, por ejemplo, las láminas cribosas profundas tienden a desplazarse hacia delante, mientras que las poco profundas se desplazan poco o posteriormente. Los grandes desplazamientos posteriores se producen sólo en láminas cribosas poco profundas (379). Otros factores que determinan la respuesta

de la LC ante variaciones en la PIO son el tamaño el canal escleral, la elongación y el grosor (380).

Se ha estudiado la similitud entre defectos en la lámina cribosa y en la morfología del nervio óptico. You demostró que defectos focales de la lámina cribosa, tales como agujeros laminares o desinserciones, estaban asociado con una pérdida del anillo neuroretiniano y muescas adquiridas en el nervio óptico visualizados con OCT (381, 382).

4.3. Signos vasculares

4.3.1. HEMORRAGIAS EN EL DISCO ÓPTICO

Las hemorragias en astilla se producen en el borde del disco óptico. Son una característica típica del daño glaucomatoso. Son más frecuentes en pacientes con glaucoma de tensión normal, con una incidencia del 35,3% (383). El 95,3% de las hemorragias aparecen en 2 horas de reloj del defecto de la capa de fibras nerviosas (384). La localización más frecuente es el cuadrante inferior. Con frecuencia preceden un daño glaucomatoso y se asocian a progresión de la enfermedad, pero no aparecen en estadios muy avanzados (10).

4.3.2. TORTUOSIDAD DE LOS VASOS RETINIANOS

La tortuosidad vascular sobre el disco óptico puede ocurrir en fases del glaucoma con daño moderado, pero sobre todo en avanzados. El éstasis venoso asintomático sobre el disco puede ocurrir en un 3% de pacientes con daño incipiente y puede estar asociada a progresión de una atrofia óptica glaucomatosa (385).

4.3.3. ARTERIAS CILIORETINIANAS

Hay controversia entre la importancia que juegan las arterias ciliarretinianas en presencia de un disco óptico glaucomatoso. Hay estudios que sugieren que las arterias ciliarretinianas revelaban una relación excavación/disco y un daño en el campo visual mayor (386) (387). Sin embargo, también se ha sugerido que las arterias ciliarretinianas temporales protegen en campo visual central (388).

4.3.4. LOCALIZACIÓN DE LOS VASOS RETINIANOS

Además de los cambios de la dirección de los vasos comentado anteriormente, otro signo vascular es la llamada denudación de los vasos circumlineales. Con el aumento de la

excavación glaucomatosa los vasos circumlineales se denudan del margen de la excavación (10).

El rechazo nasal de los vasos no proporciona un parámetro útil para el diagnóstico de glaucoma, sólo se produce en función de que la dirección de la excavación sea fisiológica o no.

Se ha visto una constricción proximal de las arterias en un 42% de pacientes con glaucoma tensión normal e hiperbáricos en el sector de mayor excavación. El estrechamiento arterial generalizado se puede ver en un 52 a 78%, correspondiendo con la severidad del daño (389). Sin embargo, estos hallazgos también se han visto en neuropatías ópticas isquémicas no arteríticas.

4.4. Cambios peripapilares

4.4.1. DEFECTOS DEL HAZ DE FIBRAS NERVIOSAS

La pérdida de la CFNR se visualiza como estrías oscuras de diferente anchura en el área peripapilar. Pueden aparecer defectos similares en patologías neurológicas, sin embargo, la visualización de estas estriaciones en presencia de glaucoma es un hallazgo con una alta sensibilidad y especificidad, siendo un parámetro muy útil en la detección precoz de glaucoma (390).

4.4.2. ALTERACIÓN EN EL PIGMENTO PERIPAPILAR

La alteración de pigmento está frecuentemente asociada con la atrofia óptica glaucomatosa, aunque no es patognomónica. La atrofia peripapilar es más frecuente y más grande en pacientes con daño glaucomatoso que en normales (10).

5. BASE GENÉTICA DEL GLAUCOMA

Existen evidencias de peso que indican que la susceptibilidad para el GPAA es inherente y altamente heterogénea (10). Las evidencias de los antecedentes genéticos provienen de que la prevalencia del GPAA en los parientes de primer grado de pacientes afectados es de 7-10 veces más alta que en la población general (349, 351, 354, 391-393). También hay una alta concordancia entre gemelos monocigotos que tienen GPAA (394-397). Otros estudios han demostrado que pacientes con GPAA o sus familiares también

tienen una tendencia más alta a una PIO más elevada con el uso de corticoides, indicando una posible asociación hereditaria entre la respuesta tensional a esteroides y el glaucoma (398).

Existe una gran heterogeneidad genética. Distintos genes asociados a glaucoma se han demostrado que proporcionan una predisposición genética a un fenotipo clínico. Por lo menos han sido identificados 14 loci que contribuyen a la susceptibilidad de tener un GPAA o un glaucoma normotensional (GNT) (344, 399-412). Aunque han sido examinados muchos casos de GPAA, se han identificado 3 genes causantes para estos loci (344):

- El gen de la miocilina (MYOC) en el locus GLC1A es la mutación asociada al GPAA juvenil (GJAA) (413-415). Existe en un 3% de los casos de los glaucomas de ángulo abierto (416).
- La segunda mutación está en el gen de la Optoneurina (OPTN) en el locus GLC1E y se encuentra en familias con adultos afectados de GNT y GPAA de manera autosómica dominante (417, 418).
- La tercera mutación está en el gen WDR36 en el locus GLC1G. Es la causa genética de GPAA en adultos y de GNT (406, 419).

Existen variantes de CAV1/CAV2, CDKN2B-AS1 y TMC01 loci que incrementan la susceptibilidad de padecer GPAA (201, 420, 421).

Nuestro conocimiento sobre los antecedentes genéticos del GPAA ha ido desarrollándose desde que se identificó el primer gen para esta enfermedad, la MYOC (344, 399, 413, 414). Éste y otros genes fueron identificados, sobre todo, a través de estudios de familias con glaucoma heredado de una manera Mendeliana (344).

Gracias a los avances en la genética se han identificado 50 loci susceptibles de enfermedad y se ha llegado a comprender la arquitectura alélica de enfermedades multifactoriales (344, 422).

5.1. Genética en GPAA

Se han publicado, por lo menos, 14 loci cromosómicos para el GPAA, desde GLC1A hasta GLN1N (344, 399-412), en HUGO (Human Genome Organization, Geneva

Switzerland). En la mayoría de los casos, estos loci han sido identificados usando un análisis tradicional en datos de familias con herencia Mendeliana. Sólo tres genes causantes, incluyendo la miocilina (GLC1A), la optineurina (GLC1E) y el WDR36 (GLC1G), han sido identificados en estos loci (144). Cinco de ellos, GLC1A, GLC1J, GLC1K, GLC1M y GLC1N, contribuyen al GJAA (399, 405, 410, 411); mientras que otros contribuyen sólo a la formación del GPAA en adultos. A pesar de estos avances, más del 90% de la contribución genética para el GPAA y GNT queda todavía por determinar.

En 2009, Nakano y colaboradores (423) identificaron satisfactoriamente seis marcadores genéticos candidatos a tres diferentes loci (Cromosoma 1,10,12) asociados a GPAA en población japonesa (344).

Como se desarrolló con detalle en el apartado dedicado a los cambios en la morfología del NO secundarios a alteraciones en la PIO, se deduce la importancia del tejido conectivo en la patología glaucomatosa. En estudios recientes se ha encontrado el único gen asociado a colágeno que altera la susceptibilidad al glaucoma reduciendo la pérdida de células ganglionares de la retina, posiblemente por un comportamiento mecánico distinto de la esclera, la mutación Aca23 en el gen del colágeno $8\alpha 2i$ (424). Se piensa que este hallazgo podría jugar un gran papel en la neuroprotección de estas células.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

1. HIPÓTESIS

1.1. Hipótesis principal

Existe una mayor correlación del área del disco óptico medido con HRT entre los afectados de glaucoma primario de ángulo abierto y sus hijos que entre padres e hijos de familias sanas.

1.2. Hipótesis secundarias

- Existen características morfológicas del nervio óptico medidas mediante HRT III con valores diferentes entre los miembros de familias con GPAA y los sanos.
- El grado de semejanza del espesor corneal central medido con paquímetro ultrasónico es mayor entre padres e hijos de familias con glaucoma primario de ángulo abierto que en familias sanas.
- Los espesores corneales centrales de los hijos de individuos con glaucoma primario de ángulo abierto de una misma familia se parecen entre sí.
- Hay otras características morfológicas del nervio óptico, medidas con HRT III, (área de la excavación, volumen de la excavación, área del anillo, volumen del anillo, relación anillo/disco, relación excavación/disco, relación excavación/disco vertical, profundidad media de la excavación, profundidad máxima de la excavación, medida de la forma de la excavación, variación de la altura del contorno, espesor medio de la CFNR, profundidad de la excavación por GPS, curvatura horizontal de la CFNR, curvatura vertical de la CFNR, pendiente del anillo y tamaño de la excavación mediante GPS), que tienen mayor similitud entre padres e hijos de familias con glaucoma primario de ángulo abierto que entre padres e hijos de familias sanas.
- El área del disco se correlaciona con otras características del nervio óptico (área de la excavación, volumen de la excavación y relación excavación/disco vertical), medidas por HRT III, en familias con GPAA y en familias sanas.
- Las características morfológicas del nervio óptico, diferentes al área del disco óptico medidas mediante HRT III, (área de la excavación, volumen de la excavación, área

del anillo, volumen del anillo, relación anillo/disco, relación excavación/disco, relación excavación/disco vertical, profundidad media de la excavación, profundidad máxima de la excavación, medida de la forma de la excavación, variación de la altura del contorno, espesor medio de la CFNR, profundidad de la excavación por GPS, curvatura horizontal de la CFNR, curvatura vertical de la CFNR, pendiente del anillo y tamaño de la excavación mediante GPS) están correlacionadas entre sí de manera diferente en familias con GPAA y en familias sanas.

- La desviación media del campo visual está correlacionada con las medidas biométricas del NO proporcionadas por el HRT III en pacientes con GPAA.
- Hay características morfológicas del NO medidas con HRT III (área del disco, área de la excavación, volumen de la excavación, área del anillo, volumen del anillo, relación anillo/disco, relación excavación/disco, relación excavación/disco vertical, profundidad media de la excavación, profundidad máxima de la excavación, medida de la forma de la excavación, variación de la altura del contorno y espesor medio de la CFNR) que están relacionadas con el espesor corneal central.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

- Estudiar la relación de la medida del área del disco óptico mediante HRT III entre padres e hijos de familias con GPAA y compararla con la obtenida entre padres e hijos de familias sanas.

2.2. Objetivos secundarios

- Estudiar las diferencias de las características morfológicas del NO entre las dos muestras de padres (glaucoma y normales) e hijos (hijos de glaucomas e hijos de normales).
- Estudiar la relación del espesor corneal central entre padres e hijos de familias con GPAA y sus hijos y entre padres e hijos de familias sanas.
- Estudiar la relación del espesor corneal central entre hijos de individuos con glaucoma primario de ángulo abierto.

- Estudiar la relación de las características morfológicas del NO diferentes del área del disco (área de la excavación, volumen de la excavación, área del anillo, volumen del anillo, relación anillo/disco, relación excavación/disco, relación excavación/disco vertical, profundidad media de la excavación, profundidad máxima de la excavación, medida de la forma de la excavación, variación de la altura del contorno, espesor medio de la CFNR, profundidad de la excavación por GPS, curvatura horizontal de la CFNR, curvatura vertical de la CFNR, pendiente del anillo y tamaño de la excavación mediante GPS) entre padres e hijos de familias con glaucoma y entre padres e hijos de familias sanas.
- Estudiar la relación entre el área del nervio óptico y el resto de las características morfológicas del nervio óptico (área de la excavación, volumen de la excavación, área del anillo, volumen del anillo, relación anillo/disco, relación excavación/disco, relación excavación/disco vertical, profundidad media de la excavación, profundidad máxima de la excavación, medida de la forma de la excavación, variación de la altura del contorno, espesor medio de la CFNR) en los cuatro grupos (padres con glaucoma primario de ángulo abierto, sus hijos, padres sanos y sus hijos).
- Estudiar la relación entre los parámetros biométricos diferentes del área del disco entre sí (área de la excavación, volumen de la excavación, área del anillo, volumen del anillo, relación anillo/disco, relación excavación/disco, relación excavación/disco vertical, profundidad media de la excavación, profundidad máxima de la excavación, medida de la forma de la excavación, variación de la altura del contorno, espesor medio de la CFNR, profundidad de la excavación por GPS, curvatura horizontal de la CFNR, curvatura vertical de la CFNR, pendiente del anillo y tamaño de la excavación mediante GPS) en cada grupo de estudio (padres con glaucoma primario de ángulo abierto, sus hijos, padres sanos y sus hijos).
- Estudiar la relación entre la desviación media del campo visual y los parámetros morfológicos del nervio óptico medidos con HRT III en pacientes con GPAA.
- Estudiar la relación entre el espesor corneal central y las características morfológicas del nervio óptico en los cuatro grupos (padres con glaucoma primario de ángulo abierto, sus hijos, padres sanos y sus hijos).

MATERIAL Y MÉTODO

MATERIAL Y MÉTODO

1. ELECCIÓN DE LA MUESTRA

Los sujetos incluidos en este estudio fueron reclutados dentro de los pacientes que acudían a las consultas de Oftalmología del Hospital Virgen de la Salud de Toledo. Los pacientes con glaucoma se incluyeron de aquellos que acudían a la Sección de Glaucoma y los sanos entre los que acudían a las consultas generales. El método de selección de los pacientes fue mediante muestreo consecutivo. Todos los pacientes del grupo de glaucoma fueron valorados y diagnosticados por un oftalmólogo especialista en glaucoma y los del grupo de sanos por otro oftalmólogo distinto, pertenecientes ambos a este Servicio.

2. ASPECTOS BIOÉTICOS

Todos los individuos incluidos en el estudio accedieron libremente a la realización del estudio.

Todos los participantes en esta Tesis Doctoral firmaron un Consentimiento Informado en el que se les explicaba el objetivo del estudio y las exploraciones que se les iba a realizar, de acuerdo a las recomendaciones de la Comisión de investigación del Hospital Virgen de la Salud y cumpliendo la normativa de la declaración de Helsinki. Ninguno de ellos tuvo ningún patrocinio económico ni fue objeto de conflictos de intereses.

3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

3.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión para la realización del estudio fueron los siguientes:

1. En el grupo de padres con GPAA los criterios que se han seguido han sido los determinados en las Guías Europeas de Glaucoma (425), en las que consideran GPAA aquellos individuos que tengan:

- Edad >35 años.
- PIO > 21mmHg.

- Gonioscopía: ángulo de cámara anterior abierto.
- Daño glaucomatoso adquirido característico y/o cambios en la capa de fibras nerviosas retinianas (defectos difusos o localizados), detectados por un oftalmólogo experto en glaucoma mediante la exploración de fondo de ojo por biomicroscopía y visualización de fotografías.
- Defectos detectables en el campo visual (CV): Presencia en al menos dos CV consecutivos fiables, o en 3 no consecutivos de una serie de 5 ó más, de uno o más de los siguientes indicadores:
 - Test de Hemicampo de glaucoma fuera de los límites normales.
 - Grupo de 3 ó más puntos en el mapa de desviación patrón, en un mismo hemicampo, con valores de probabilidad de normalidad inferiores al 5%, uno de ellos al menos con una p de normalidad inferior al 1%, excluyendo la hilera peri-cecal y periférica (para malla 24-2 no excluir hilera periférica).
 - Desviación estándar del patrón o modelo (DSM) con p de normalidad inferior al 5%.

2. El grupo de hijos de GPAA estaba formado por los hijos de los pacientes con GPAA que quisieron participar en el estudio de forma voluntaria. Ninguno de ellos sabía si tenía o no GPAA previo a la exploración. Todos ellos cumplían los siguientes criterios:

- Edad >18 años.
- Dos CV consecutivos fiables.

3. En el grupo de familias sanas los criterios de inclusión fueron:

- Edad >18 años.
- Nervio óptico de características normales tanto en la exploración oftalmoscópica como con el láser confocal de barrido.
- PIO <21 mmHg.
- Dos CV consecutivos fiables de características normales.

3.2. Criterios de exclusión

Se consideraron los siguientes criterios de exclusión, tanto para pertenecer al grupo de familias con GPAA como al grupo de sanos:

- Pacientes con mala calidad de imagen en HRT III (<40 micras de desviación estándar, límite para que se considere una imagen aceptable).
- Raza distinta de la caucásica.
- Agudeza visual mejor corregida $\leq 0,4$.
- Defectos de refracción con equivalente esférico >5 Dioptrías.
- Pacientes <18 años.
- Pacientes operados previamente de cirugía de glaucoma.
- Pacientes operados de catarata hace menos de 1 año.
- Pacientes operados de cirugía refractiva corneal.
- Otros tipos de glaucoma distintos del GPAA incluyendo también glaucomas normotensionales y cualquier otra causa que produzca elevación de la PIO secundariamente, excepto en el grupo de hijos de glaucomas, que no sabían si tenían o no GPAA.
- HTO, excepto en el grupo de hijos de glaucomas, que no sabían si tenían o no HTO.

4. GRUPOS DE ESTUDIO

4.1. Padres con GPAA

Se obtiene una serie de 265 pacientes clasificados como glaucoma o sospecha de glaucoma de la base de datos del láser confocal de barrido (HRT III Heidelberg, Alemania). Del total de pacientes, se rechazan 23 por tener una imagen con una calidad pobre (>40 micras de desviación estándar).

Después de hacer una revisión exhaustiva de las historias clínicas de los 242 pacientes restantes con imágenes de calidad que cumplían los criterios de inclusión (≤ 40 micras de desviación estándar), se rechazaron 182 pacientes por no cumplir criterios de GPAA.

- Glaucomas secundarios: 10 glaucomas pseudoexfoliativos, 6 glaucomas pigmentarios y síndromes de dispersión pigmentaria, 4 glaucomas

traumáticos, 1 glaucoma maligno, 1 glaucoma secundario a corticoides en el contexto de una orbitopatía óptica traumática.

- 3 individuos con Glaucoma congénito o juvenil.
- 10 individuos con Glaucoma de tensión normal.
- 3 pacientes con cámara anterior estrecha.
- 60 hipertensos oculares.
- 4 individuos con uveitis hipertensivas y Síndrome de Possner.
- 15 individuos con asimetría papilar no glaucomatosa.
- 30 individuos que tras las pruebas se diagnosticaron de sanos.
- 7 individuos con megalopapilas.
- 14 individuos sospechosos de glaucoma por el campo visual o por la papila.
- 1 paciente con antecedente de cirugía refractiva (LASIK).
- 1 neuropatía óptica alcohólico-tabáquica.
- 6 individuos que no tenían exploración completa (por fallecimiento o tener sólo un campo visual fiable).
- 3 individuos no caucásicos (raza negra, hispanoamericana y asiática).
- 3 pacientes con más de 5 dioptrías de equivalente esférico.

Cumplieron, por lo tanto, criterios de inclusión 60 pacientes con GPAA. De estos 60 pacientes no se pudieron incluir en el estudio a 29 de ellos por diferentes causas como no querer participar en el estudio, no tener hijos o que éstos vivieran fuera de Toledo. Por consiguiente 31 fueron los pacientes totales que se incluyeron en el estudio como padres con GPAA.

4.2. Hijos de pacientes con GPAA

Los hijos de los pacientes con GPAA fueron localizados telefónicamente ofreciéndoles la posibilidad de participar en el estudio. Los hijos de glaucoma no sabían previamente si tenían o no la enfermedad.

Se reclutaron un total de 60 hijos de los pacientes con GPAA. No cumplieron criterios de inclusión 3 de ellos. 2 de ellos no cumplieron los criterios de refracción

requeridos y 1 no realizó los campos visuales con criterios de fiabilidad. Se incluyeron en el estudio en total 57 hijos de pacientes con GPAA.

4.3. Padres sanos

En el grupo de padres sanos, participaron 28 individuos, de los cuales 5 no cumplieron criterios de normalidad (2 de ellos por presentar una asimetría de papila sospechosa de glaucoma y 3 por imagen de HRT III con calidad pobre o no realizar campos visuales fiables). Se tomaron en cuenta para el estudio los 23 padres restantes que sí cumplieron los criterios de inclusión.

4.4. Hijos sanos

Se reclutaron 29 hijos sanos, se rechazaron 3 de ellos (1 por realizar los campos visuales sin criterios de fiabilidad, 1 por retinopatía diabética, y 1 por superar 5 dioptrías de equivalente esférico), por lo que se incluyeron 26 hijos sanos en total.

5. EXPLORACIÓN

A todos los pacientes se les realizó una anamnesis detallada y una exploración exhaustiva. Todas las exploraciones fueron realizadas por el mismo observador entrenado.

- **Anamnesis**

Se registró la edad, el sexo, los antecedentes personales y oculares de interés y los antecedentes familiares de glaucoma.

- **Agudeza visual**

Se tomó la máxima AV lejana corregida de los dos ojos empezando siempre por el ojo derecho. Las condiciones fueron de baja luminosidad, utilizando un oclisor para tapar el ojo que no se estaba explorando y agujero estenopeico. Se realizó a una distancia de 6 m y se optó por la escala decimal con optotipos analfabetos tipo E de Snellen. El sistema de proyección utilizado fue Topcon ACP8 (Netherlands).

- **Autorrefractometría**

Se utilizó un autorrefractómetro REKTO ORK II, Dong Yang Optics Co Ltd (Korea) en modo manual.

Al realizar autorrefractometría a todos los pacientes de ambos ojos, se pudieron descartar a los individuos con una refracción superior a 5 Dioptrías de equivalente esférico.

- **Biomicroscopía**

La lámpara de hendidura que se usó fue el modelo BM 900 ® - Haag Streit AG (Switzerland). Se realizó una exploración del polo anterior descartando patologías del segmento anterior que pudieran ser causantes de aumento de PIO.

- **Tonometría**

La toma de la PIO se realizó con un tonómetro de aplanación tipo Goldmann bien calibrado, bajo instilación del colirio Fluotest® (Alcon Cusí) y poniendo en contacto el cono del tonómetro con el ápex corneal.

Se realizó la exploración con el paciente sentado mirando de frente en una habitación semioscura. Para un óptimo resultado de la prueba se le pidió al paciente que no parpadeara y se tuvo especial cuidado de no ejercer presión sobre los párpados ni el globo ocular del paciente con los dedos del examinador. Primero se tomó la PIO del ojo derecho y después la del ojo izquierdo.

- **Paquimetría**

La medida del grosor corneal central se realizó con el paquímetro ultrasónico modelo Pachmate DGH 55 Technology, Inc. Exton, P.A. (USA).

Primero se comprobó la buena calibración del paquímetro. Siempre se realizó la paquimetría después de la tonometría para no interferir en la toma de la PIO. Después se colocó al paciente sentado mirando de frente y se le pidió que no parpadeara. No fue necesaria la nueva instilación de colirio de Fluotest ® (Alcon Cusí) ya que se usó para la tonometría realizada inmediatamente antes.

Se tuvo especial cuidado en aplicar el transductor lo más perpendicular posible sobre la córnea y sin deprimir en exceso.

El paquímetro tomó 10 mediciones con las que calcula la media. Se consideró una medida homogénea cuando la desviación estándar fue menor de 5,0 micras.

• **Gonioscopía**

Se realizó gonioscopía en la que se identificó el grado de amplitud angular, excluyendo a los pacientes con ángulo cerrado. La gonioscopía fue realizada posteriormente a la tonometría y paquimetría.

• **Funduscopía**

Se realizó oftalmoscopia indirecta con lámpara de hendidura con una lente funduscópica Volk® Super 66®, en un ambiente de semioscuridad para mantener un tamaño pupilar que permitiera la exploración sin necesidad de usar colirio midriático. En los casos en los que no se consiguió una visualización adecuada, se utilizó colirio de Tropicamida (Colircusi Tropicamida®, Alcon Cusí) para obtener una midriasis suficiente.

• **Campo visual**

Se realizaron los campos visuales necesarios hasta conseguir dos fiables (426) con el Analizador de Campo Humphrey (HFA II serie i, Carl Zeiss Meditec, Inc. Dublin, California. 94568 USA), utilizando una estrategia SITA FAST 24-2 con un estímulo III Goldmann. En el grupo de padres con glaucoma se analizaron los dos campos visuales fiables realizados en el último año previo a la inclusión en el estudio. En el resto de grupos se realizaron los campos visuales con un intervalo de una semana. Los campos visuales fueron realizados por personal experto en perimetría, en un ambiente de luz tenue, corrigiendo el defecto de refracción para visión próxima. Se ocluyó el ojo que no se iba a explorar con un parche. Primero se ocluyó el ojo izquierdo para explorar el ojo adelfo. Al paciente se le colocó de forma cómoda, apoyando la barbilla en la mentonera del campímetro y la frontal en la frentonera.

Se inició primero una prueba de demostración explicando al paciente el objetivo del examen y las instrucciones para realizarlo. Después se pidió al paciente que no se moviera

durante la monitorización de la mancha ciega. Posteriormente se indicó que iba a comenzar el examen. También se indicó al paciente que durante la prueba debía estar tranquilo, pudiendo parpadear y se le recordaron las instrucciones para la correcta realización del examen. El examinador debía estar atento a los posibles fallos del paciente, producto de pérdida de atención o distracción durante la prueba, y corrigiéndolas deteniendo el examen en caso necesario.

Una vez finalizada la prueba para el ojo derecho, se le quitó el parche del ojo izquierdo y se le colocó en el ojo contralateral, repitiendo el mismo proceso. Al terminar el examen, el equipo almacenó los datos de la prueba y se hizo la impresión.

Se considera un CV fiable (con los parámetros de la Perimetría Humphrey) cuando cumple los siguientes criterios (427, 428) .

- Pérdidas de fijación con una cifra menor al 20% de las veces en que se ha controlado.
- Falsos positivos <15% de las comprobaciones.
- Se consideró una prueba fiable aquella que no supera el 30% de Falsos negativos.

• HRT III

Todas las exploraciones realizadas con el láser confocal de barrido (Heidelberg. Retina Tomograph, Heidelberg Engineering, GMBH, Heidelberg, Germany) fueron realizadas por un único explorador experimentado.

Se corrigió el error refractivo cilíndrico en todos los pacientes salvo en aquellos cuyo defecto fuera ≤ 1 de dioptría de astigmatismo, siempre que la calidad de la imagen no lo exigiera.

La prueba se realizó en una habitación con luz tenue y sin la necesidad de instilar ningún colirio midriático. El paciente se colocó de manera tranquila colocando la cabeza en la mentonera y fretonera, de manera que el ojo a explorar estuviera bien colocado. Se indicó que dirigiera la mirada en la posición correcta. En todos los pacientes se pudo conseguir la fijación de la mirada con una fijación interna.

6. DISEÑO DEL ESTUDIO

Para conseguir los objetivos propuestos en esta Tesis Doctoral se realizó un estudio clínico prospectivo, observacional, en el que se incluyeron un total de 274 ojos de 137 individuos entre los cuatro grupos de estudio descritos anteriormente (padres con GPAA, sus hijos, padres sanos y sus hijos). A todos los integrantes se les realizó una anamnesis, agudeza visual, autorrefractometría, exploración del polo anterior, tonometría, paquimetría ultrasónica, CV y HRT III. A la semana se repitió la exploración para obtener dos campos visuales consecutivos fiables. Todos los pacientes cumplían los criterios de inclusión.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 17.0 (Licencia 43001291 SESCOAM). Se comprobaron los criterios de normalidad mediante el test de Kolmogorov Smirnov a excepción de los análisis entre variables en los estudios de subgrupos en los que no había más de 30 individuos en cada uno, en los cuales se utilizaron pruebas no paramétricas. Para el análisis estadístico de cada estudio realizado, se tomó en cuenta sólo el ojo derecho de cada paciente. En los casos en los que el ojo derecho no cumpliera alguno de los criterios de selección se tomó en cuenta el ojo izquierdo. En los pacientes con glaucoma se tomó en cuenta el ojo afecto en el caso de afectación unilateral. En el caso de afectación bilateral se escogió el ojo derecho al igual que el resto de los individuos del estudio.

Las variables descriptivas que se estudiaron en nuestros pacientes fueron la edad, el equivalente esférico, la desviación media del campo visual, los parámetros estereométricos del HRT III (el área del disco, área de la excavación, área del anillo, área de la relación excavación / disco, área de la relación excavación / disco vertical, área de la relación anillo / disco, profundidad media y máxima de la excavación, volumen de excavación, variación de la altura del contorno, volumen del anillo, medida de la forma de excavación, grosor medio de la CFNR), y los parámetros cuantitativos obtenidos del GPS, independientes de la línea de contorno, como son la profundidad de la excavación, la curvatura horizontal y vertical de la CFNR, pendiente del anillo y tamaño de la excavación.

6.1. Objetivo principal

6.1.1. ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DEL NO ENTRE PADRES CON GPAA Y SUS HIJOS

Se incluyeron 176 ojos de 88 pacientes. 31 de ellos diagnosticados de GPAA y 57 hijos de estos pacientes.

Las variables analíticas estudiadas fueron los parámetros estereométricos obtenidos por el HRT III (el área del disco, área de la excavación, área del anillo, área de la relación excavación / disco, área de la relación excavación / disco vertical, área de la relación anillo / disco, profundidad media y máxima de la excavación, volumen de excavación, variación de la altura del contorno, volumen del anillo, medida de la forma de excavación, grosor medio de la CFNR), y los parámetros cuantitativos obtenidos del GPS, independientes de la línea de contorno, como son la profundidad de la excavación, la curvatura horizontal y vertical de la CFNR, pendiente del anillo y tamaño de la excavación.

Para el análisis estadístico se tomó en cuenta la media de los hijos para cada una de las variables a estudio para relacionarla con sus padres.

El test estadístico empleado para determinar la correlación de las características morfológicas del NO entre padres con GPAA y sus hijos fue el test de correlación de Pearson, obteniendo el coeficiente de correlación y realizando posteriormente un contraste de hipótesis para hallar la significación estadística, considerándose estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$.

6.2. Objetivos secundarios

6.2.1. ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DEL NO ENTRE HERMANOS DESCENDIENTES DE PACIENTES CON GPAA

Se incluyeron 90 ojos de 45 individuos hijos de pacientes diagnosticados de GPAA (12 familias de dos hermanos y siete con tres hermanos). Para el análisis estadístico se tomaron en cuenta 2 hijos de cada familia. En las familias en las que había tres hijos se

escogieron 2 hijos de manera aleatoria. Ninguno de ellos sabían previamente a la realización del estudio sin padecían o no GPAA.

Las variables analíticas estudiadas fueron los parámetros estereométricos obtenidos por el HRT III (el área del disco, área de la excavación, área del anillo, área de la relación excavación / disco, área de la relación excavación / disco vertical, área de la relación anillo / disco, profundidad media y máxima de la excavación, volumen de excavación, variación de la altura del contorno, volumen del anillo, medida de la forma de excavación, grosor medio de la CFNR), y los parámetros cuantitativos obtenidos del GPS, independientes de la línea de contorno, como son la profundidad de la excavación, la curvatura horizontal y vertical de la CFNR, pendiente del anillo y tamaño de la excavación.

El test estadístico empleado para el análisis de la correlación de las variables morfológicas del NO entre hermanos descendientes de pacientes con GPAA fue el test de correlación de Pearson, obteniendo el coeficiente de correlación y realizando posteriormente un contraste de hipótesis para hallar la significación estadística, considerándose estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$.

6.2.2. ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DEL NO ENTRE PADRES E HIJOS SIN PATOLOGÍA

Se incluyeron 98 ojos de 49 pacientes (23 padres sanos y 26 hijos de estos pacientes).

Las variables analíticas estudiadas fueron los parámetros estereométricos obtenidos por el HRT III (el área del disco, área de la excavación, área del anillo, área de la relación excavación / disco, área de la relación excavación / disco vertical, área de la relación anillo / disco, profundidad media y máxima de la excavación, volumen de excavación, variación de la altura del contorno, volumen del anillo, medida de la forma de excavación, grosor medio de la CFNR), y los parámetros cuantitativos obtenidos del GPS, independientes de la línea de contorno, como son la profundidad de la excavación, la curvatura horizontal y vertical de la CFNR, pendiente del anillo y tamaño de la excavación. Para determinar la correlación en cada familia se tomó en cuenta el valor de cada variable del padre y valor medio de esa misma variable en todos sus hijos.

El test estadístico empleado para determinar correlación de las características morfológicas del NO entre padres sanos y sus hijos fue el test de correlación de Pearson, obteniendo el coeficiente de correlación y realizando posteriormente un contraste de hipótesis para hallar la significación estadística, considerándose estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$.

6.2.2.1. Comparación de las diferencias de las correlaciones entre familias con GPAA y sanas

Para comparar las diferencias de correlaciones entre ambos tipos de familias, con GPAA y sanas, hemos usado el test de significación de la diferencia entre dos correlaciones (correlaciones del área del disco y relación excavación/disco vertical entre familias con GPAA y sanas), con un nivel de significación de $p < 0,05$.

6.2.3. ESTUDIO DE LAS DIFERENCIAS DE LAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DEL NO ENTRE PADRES CON GPAA Y PADRES SIN PATOLOGÍA

Se incluyeron 108 ojos de 54 individuos. 31 de padres con GPAA y 23 de padres sin patología.

Las variables analíticas estudiadas fueron los parámetros estereométricos de HRT III (el área del disco, área de la excavación, área del anillo, área de la relación excavación / disco, área de la relación excavación / disco vertical, área de la relación anillo / disco, profundidad media y máxima de la excavación, volumen de excavación, variación de la altura del contorno, volumen del anillo, medida de la forma de excavación, grosor medio de la CFNR), y los parámetros cuantitativos obtenidos del GPS, independientes de la línea de contorno, como son la profundidad de la excavación, la curvatura horizontal y vertical de la CFNR, pendiente del anillo y tamaño de la excavación.

El test estadístico empleado para el análisis de las diferencias de medias de las variables morfológicas entre padres con GPAA y padres sanos, una vez comprobado su distribución normal con el test de Kolmogorov Smirnov, fue el test t de Student para variables independientes, considerándose significativo un valor de $p < 0,05$.

6.2.4. ESTUDIO DE LAS DIFERENCIAS DE LAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DEL NO ENTRE HIJOS DE PACIENTES CON GPAA E HIJOS DE POBLACIÓN SANA

El estudio realizado constaba de 166 ojos de 83 individuos: 57 de hijos de GPAA y 26 individuos sanos hijos de padres sin patología.

Las variables analíticas estudiadas fueron los parámetros estereométricos y del GPS de HRT III (el área del disco, área de la excavación, área del anillo, área de la relación excavación / disco, área de la relación excavación / disco vertical, área de la relación anillo / disco, profundidad media y máxima de la excavación, volumen de excavación, variación de la altura del contorno, volumen del anillo, medida de la forma de excavación, grosor medio de la CFNR), los parámetros cuantitativos obtenidos del GPS, independientes de la línea de contorno, como son la profundidad de la excavación, la curvatura horizontal y vertical de la CFNR, pendiente del anillo y tamaño de la excavación.

El test estadístico empleado para el análisis de diferencia de medias de las variables morfológicas del NO entre estos dos grupos, una vez comprobado su distribución normal con el test de Kolgomorov Smirnov, fue el test t de Student, considerándose significativo un valor de $p < 0,05$.

6.2.5. ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN DEL ESPESOR CORNEAL CENTRAL ENTRE PADRES CON GPAA Y SUS HIJOS

Se incluyeron 174 ojos de 87 individuos (30 padres con GPAA y 57 hijos). Se tomaron las medidas de la paquimetría realizadas y se estudió la correlación del espesor corneal central entre cada padre con GPAA y la media del espesor de sus hijos.

El test estadístico empleado para analizar la correlación del espesor corneal central entre padres con GPAA y sus hijos fue el test de correlación de Pearson, obteniendo el coeficiente de correlación y realizando posteriormente un contraste de hipótesis para hallar la significación estadística, considerándose significativo un valor de $p < 0,05$.

Se realizó otro análisis estadístico estratificando las familias en función del ECC de los padres, según las pautas de estratificación del espesor corneal de los grupos de estudio OHTS (Ocular Hipertensión Treatment Study) y el EGPS (European Glaucoma Prevention Study) (429). Córneas finas ≤ 556 micras, medianas >556 y ≤ 591 micras y córneas gruesas >591 micras. En este caso el test empleado debido al carácter no paramétrico de alguno de los grupos fue la correlación de Spearman, obteniendo el coeficiente de correlación y realizando posteriormente un contraste de hipótesis para hallar la significación estadística, considerándose significativo un valor de $p < 0,05$.

6.2.6. ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN DEL ESPESOR CORNEAL CENTRAL ENTRE HERMANOS DESCENDIENTES DE PACIENTES CON GPAA

Se incluyeron 90 ojos de 45 individuos hijos de GPAA. Se estudió la correlación del espesor corneal central entre hermanos de una misma familia. Se tuvieron en cuenta 12 familias de 2 hermanos y 7 familias de 3 hermanos. Para el análisis estadístico se tomaron en cuenta 2 hijos de cada familia. En las familias en las que había tres hijos se escogieron 2 hijos de manera aleatoria.

El test estadístico empleado para analizar la correlación del espesor corneal central entre hermanos descendientes de pacientes con GPAA es el test de correlación de Pearson, obteniendo el coeficiente de correlación y realizando posteriormente un contraste de hipótesis para hallar la significación estadística, considerándose significativo un valor de $p < 0,05$.

6.2.7. ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN DEL ESPESOR CORNEAL CENTRAL ENTRE PADRES SANOS Y SUS HIJOS

Se incluyeron 92 ojos de 46 individuos (21 padres sanos y 25 hijos). Se tomaron las medidas del espesor corneal central y se estudió la correlación de este parámetro entre cada padre con GPAA y la media del espesor de sus hijos.

La variable estudiada fue el espesor corneal central.

Se realizó el análisis estadístico de manera global y estratificando las familias en función de los datos sugeridos por Gros (265) en su estudio de espesor corneal central en individuos españoles, caucásicos, similares a los pertenecientes a nuestro estudio. Se consideró una córnea gruesa aquella mayor de 578,91 micras, mediana $\geq 517,51$ o $\leq 578,91$ micras, o fina $< 517,51$ micras.

El test estadístico empleado para analizar la correlación del espesor corneal central entre padres con GPAA y sus hijos debido al carácter no paramétrico de alguno de los grupos fue la correlación de Spearman, obteniendo el coeficiente de correlación y realizando posteriormente un contraste de hipótesis para hallar la significación estadística, considerándose significativo un valor de $p < 0,05$.

6.2.8. ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN ENTRE EL ÁREA DEL DISCO Y EL RESTO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL NO

Se incluyeron 274 ojos de 137 individuos. 31 pacientes con GPAA, 57 hijos de GPAA, 23 padres sin patología y 26 hijos sanos.

Las variables estudiadas fueron el área del disco óptico y el resto de las características morfológicas del NO (el área del disco, área de la excavación, área del anillo, área de la relación excavación / disco, área de la relación excavación / disco vertical, área de la relación anillo / disco, profundidad media y máxima de la excavación, volumen de excavación, variación de la altura del contorno, volumen del anillo, medida de la forma de excavación, grosor medio de la CFNR), y se analizaron en cada uno de los cuatro grupos (padres con GPAA, hijos de padres con GPAA, padres sanos e hijos sanos).

Para ello se utilizó el test de correlación de Pearson, para los grupos de padres con GPAA y sus hijos y el test de correlación de Spearman para los grupos de padres e hijos sanos, obteniendo el coeficiente de correlación y realizando posteriormente un contraste de hipótesis para hallar la significación estadística, considerándose significativo un valor de $p < 0,05$.

6.2.9. ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS BIOMÉTRICOS ENTRE SÍ EN LOS DIFERENTES GRUPOS

Se incluyeron 274 ojos de 137 individuos. 31 pacientes con GPAA, 57 hijos de GPAA, 23 padres sin patología y 26 hijos sanos.

Las variables estudiadas fueron las características morfológicas del NO diferentes del AD (área de la excavación, área del anillo, área de la relación excavación / disco, área de la relación excavación / disco vertical, área de la relación anillo / disco, profundidad media y máxima de la excavación, volumen de excavación, variación de la altura del contorno, volumen del anillo, medida de la forma de excavación, grosor medio de la CFNR), y los parámetros cuantitativos obtenidos del GPS, independientes de la línea de contorno, como son la profundidad de la excavación, la curvatura horizontal y vertical de la CFNR, pendiente del anillo y tamaño de la excavación. Se analizaron en cada uno de los cuatro grupos (padres con GPAA, hijos de padres con GPAA, padres sanos e hijos sanos).

Para ello se utilizó el test de correlación de Pearson, para los grupos de padres con GPAA y sus hijos y el test de correlación de Spearman para los grupos de padres e hijos sanos, obteniendo el coeficiente de correlación y realizando posteriormente un contraste de hipótesis para hallar la significación estadística, considerándose significativo un valor de $p < 0,05$.

6.2.10. ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN ENTRE LA DESVIACIÓN MEDIA DEL CAMPO VISUAL Y LOS PARÁMETROS ESTEREOMÉTRICOS DEL NO EN PACIENTES CON GPAA

Se incluyeron un total de 62 ojos pertenecientes a 31 pacientes diagnosticados de GPAA.

Las variables estudiadas fueron los parámetros estereométricos obtenidos con HRT (el área del disco, área de la excavación, área del anillo, área de la relación excavación / disco, área de la relación excavación / disco vertical, área de la relación anillo / disco, profundidad media y máxima de la excavación, volumen de excavación, variación de la

altura del contorno, volumen del anillo, medida de la forma de excavación, grosor medio de la CFNR), y la desviación media del campo visual y se analizaron en el grupo de padres con GPAA.

Para ello se utilizó el test de correlación de Pearson, obteniendo el coeficiente de correlación y realizando posteriormente un contraste de hipótesis para hallar la significación estadística, considerándose significativo un valor de $p < 0,05$.

6.2.11. ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS DEL NO Y EL ESPESOR CORNEAL CENTRAL EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE ESTUDIO

Se incluyeron 266 ojos de 133 individuos. 30 pacientes con GPAA, 57 hijos de GPAA, 21 padres sin patología y 25 hijos sanos.

Las variables estudiadas fueron los parámetros estereométricos obtenidos con HRT (el área del disco, área de la excavación, área del anillo, área de la relación excavación / disco, área de la relación excavación / disco vertical, área de la relación anillo / disco, profundidad media y máxima de la excavación, volumen de excavación, variación de la altura del contorno, volumen del anillo, medida de la forma de excavación, grosor medio de la CFNR), y el espesor corneal central y se analizaron en cada uno de los cuatro grupos (padres con GPAA, hijos de padres con GPAA, padres sanos e hijos sanos).

Para ello se utilizó el test de correlación de Pearson para los grupos de padres con GPAA y sus hijos y el test de correlación de Spearman para los grupos de padres e hijos sanos, obteniendo el coeficiente de correlación y realizando posteriormente un contraste de hipótesis para hallar la significación estadística, considerándose significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. CORRELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS ENTRE PADRES E HIJOS DE FAMILIAS CON GLAUCOMA Y SANAS

1.1. Características morfológicas del NO

1.1.1. PADRES CON GPAA

De los 265 individuos inicialmente clasificados como glaucoma, se obtuvo una muestra de padres con GPAA de 31 sujetos. La edad media del grupo era de $71,68 \pm 8,179$ años. El equivalente esférico de $-0,47 \pm 1,34$ dioptrías. La desviación media del campo visual en este grupo fue de $-8,60$ de media con una desviación estándar de $7,09$. El área de disco medio fue de $2,04 \pm 0,42 \text{ mm}^2$ medido mediante HRT III.

Se midieron otras características morfológicas del disco óptico con el láser confocal de barrido (Tabla 7). El área de la excavación media era de $0,91 \pm 0,52 \text{ mm}^2$, el área del anillo de $1,13 \pm 0,40 \text{ mm}^2$, el volumen de la excavación fue de $0,24 \pm 0,21 \text{ mm}^3$, el volumen del anillo de $0,27 \pm 0,23 \text{ mm}^3$, la E/D $0,43 \pm 0,21$, la E/D vertical de $0,63 \pm 0,22$, la relación área del anillo-disco fue de $0,56 \pm 0,21$, la profundidad media de la excavación fue de $0,27 \pm 0,09 \text{ mm}$, la profundidad máxima de la excavación de $0,70 \pm 0,21 \text{ mm}$, la medida de la forma de la excavación fue de $-0,13 \pm 0,07$, la variación de la altura del contorno fue de $0,40 \pm 0,20 \text{ mm}$, el espesor medio de la CFNR fue de $0,17 \pm 0,12 \text{ mm}$.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA PADRES GPAA		
Parámetros estereométricos	Media	Desviación estándar
Área del disco (mm ²)	2,04	0,42
Anillo / disco	0,56	0,21
Medida de la forma de la excavación	-0,13	0,07
Profundidad media excavación (mm)	0,27	0,09
Profundidad máxima excavación (mm)	0,70	0,21
Variación de la altura del contorno (mm)	0,40	0,20
Área de la excavación (mm ²)	0,91	0,52
Espesor medio de la CFNR (mm)	0,17	0,12
Volumen anillo (mm ³)	0,27	0,23
Excavación/disco	0,43	0,21
Área del anillo (mm ²)	1,13	0,40
Volumen de la excavación (mm ³)	0,24	0,21
Excavación/disco vertical	0,63	0,22
Profundidad excavación GPS	0,62	0,14
Curvatura horizontal CFNR GPS	-0,06	0,06
Curvatura vertical CFNR GPS	-0,11	0,05
Pendiente del anillo GPS	-0,48	0,43
Tamaño de la excavación GPS	0,41	0,24

Tabla 7: Estadística descriptiva de los padres con GPAA.

1.1.2. HIJOS DE SUJETOS CON GPAA

De los 60 sujetos reclutados en el grupo de hijos de pacientes con glaucoma, formaron parte de la muestra de estudio 57. La edad media del grupo era de $42,09 \pm 8,40$ años. El equivalente esférico de $-0,02 \pm 1,36$ dioptrías. La desviación media del campo visual en este grupo fue de $-0,79$ con una desviación estándar de $1,34$. El área de disco medio medido con HRT III fue de $1,89 \pm 0,32 \text{ mm}^2$ en el grupo de hijos de glaucomas.

Se midieron otras características morfológicas del disco óptico con el láser confocal de barrido (Tabla 8). El área de la excavación media era de $0,46 \pm 0,32 \text{ mm}^2$, el área del anillo de $1,43 \pm 0,25 \text{ mm}^2$, el volumen de la excavación fue de $0,11 \pm 0,13 \text{ mm}^3$, el volumen del anillo de $0,37 \pm 0,12 \text{ mm}^3$, la E/D $0,23 \pm 0,13$, la E/D vertical de $0,36 \pm 0,19$, la relación área del anillo-disco fue de $0,76 \pm 0,13$, la profundidad media de la excavación fue de $0,21 \pm 0,10 \text{ mm}$, la profundidad máxima de la excavación de $0,57 \pm 0,57 \text{ mm}$, la medida de la forma de la excavación fue de $-0,17 \pm 0,07$, la variación de la altura del contorno fue de $0,38 \pm 0,08 \text{ mm}$, el espesor medio de la CFNR fue de $0,25 \pm 0,075 \text{ mm}$.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA HIJOS GPAA		
Parámetros estereométricos	Media	Desviación estándar
Área del disco (mm ²)	1,89	0,32
Anillo / disco	0,76	0,13
Medida de la forma de la excavación	-0,17	0,07
Profundidad media excavación (mm)	0,21	0,10
Profundidad máxima excavación (mm)	0,57	0,22
Variación de la altura del contorno (mm)	0,40	0,20
Área de la excavación (mm ²)	0,38	0,08
Espesor medio de la CFNR (mm)	0,25	0,07
Volumen anillo (mm ³)	0,37	0,12
Excavación / disco	0,23	0,13
Área del anillo (mm ²)	1,43	0,25
Volumen de la excavación (mm ³)	0,11	0,13
Excavación/disco vertical	0,37	0,23
Profundidad excavación GPS	-0,009	0,04
Curvatura horizontal CFNR GPS	-0,009	0,04
Curvatura vertical CFNR GPS	-0,08	0,04
Pendiente del anillo GPS	-0,17	0,53
Tamaño de la excavación GPS	0,35	0,17

Tabla 8: Estadística descriptiva de los hijos de pacientes con GPAA.

1.1.3. PADRES SANOS

De los 28 individuos sanos que participaron en el estudio 23 formaron el grupo de padres sanos. La edad media del grupo era de $61,00 \pm 8,48$ años. El equivalente esférico de $0,97 \pm 1,44$ dioptrías. La desviación media del campo visual en este grupo fue de $-1,45$ con una desviación estándar de $1,71$. El área de disco medio medido con HRT III fue de $1,82 \pm 0,37 \text{ mm}^2$ en el grupo de hijos de glaucomas.

Se midieron otras características morfológicas del disco óptico con el láser confocal de barrido (Tabla 9). El área de la excavación media era de $0,27 \pm 0,22 \text{ mm}^2$, el área del anillo de $1,54 \pm 0,30 \text{ mm}^2$, el volumen de la excavación fue de $0,04 \pm 0,05 \text{ mm}^3$, el volumen del anillo de $0,43 \pm 0,13 \text{ mm}^3$, la E/D $0,14 \pm 0,10$, la E/D vertical de $0,24 \pm 0,22$, la relación área del anillo-disco fue de $0,81 \pm 0,20$, la profundidad media de la excavación fue de $0,15 \pm 0,06 \text{ mm}$, la profundidad máxima de la excavación de $0,44 \pm 0,17 \text{ mm}$, la medida de la forma de la excavación fue de $-0,19 \pm 0,03$, la variación de la altura del contorno fue de $0,39 \pm 0,10 \text{ mm}$, el espesor medio de la CFNR fue de $0,26 \pm 0,058 \text{ mm}$.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA PADRES SANOS		
Parámetros estereométricos	Media	Desviación estándar
Área del disco (mm ²)	1,89	0,32
Anillo / disco	0,85	0,10
Medida de la forma de la excavación	-0,19	0,03
Profundidad media excavación (mm)	0,15	0,06
Profundidad máxima excavación (mm)	0,44	0,17
Variación de la altura del contorno (mm)	0,39	0,10
Área de la excavación (mm ²)	0,27	0,22
Espesor medio de la CFNR (mm)	0,26	0,05
Volumen anillo (mm ³)	0,43	0,13
Excavación / disco	0,14	0,10
Área del anillo (mm ²)	1,54	0,30
Volumen de la excavación (mm ³)	0,04	0,05
Excavación/disco vertical	0,24	0,22
Profundidad excavación GPS	0,47	0,15
Curvatura horizontal CFNR GPS	0,003	0,02
Curvatura vertical CFNR GPS	-0,06	0,04
Pendiente del anillo GPS	-0,06	0,48
Tamaño de la excavación GPS	0,32	0,12

Tabla 9: Estadística descriptiva de los padres sanos.

1.1.4. HIJOS SANOS

De los 29 hijos sanos que participaron, formaron parte final del estudio 26 individuos en este grupo. La edad media del grupo era de $33,08 \pm 6,30$ años. El equivalente esférico de $-1,16 \pm 1,74$ dioptrías. La desviación media del campo visual en este grupo fue de $-0,85$ con una desviación estándar de $1,29$. El área de disco medio medido con HRT III fue de $1,94 \pm 0,36 \text{ mm}^2$ en el grupo de hijos de glaucomas.

Se midieron otras características morfológicas del disco óptico con el láser confocal de barrido (Tabla 10). El área de la excavación media era de $0,35 \pm 0,25 \text{ mm}^2$, el área del anillo de $1,58 \pm 0,28 \text{ mm}^2$, el volumen de la excavación fue de $0,05 \pm 0,05 \text{ mm}^3$, el volumen del anillo de $0,45 \pm 0,15 \text{ mm}^3$, la E/D $0,17 \pm 0,10$, la E/D vertical de $0,27 \pm 0,22$, la relación área del anillo-disco fue de $0,82 \pm 0,10$, la profundidad media de la excavación fue de $0,17 \pm 0,05 \text{ mm}$, la profundidad máxima de la excavación de $0,50 \pm 0,17 \text{ mm}$, la medida de la forma de la excavación fue de $-0,20 \pm 0,05$, la variación de la altura del contorno fue de $0,40 \pm 0,10 \text{ mm}$, el espesor medio de la CFNR fue de $0,27 \pm 0,070 \text{ mm}$.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA HIJOS SANOS		
Parámetros estereométricos	Media	Desviación estándar
Área del disco (mm ²)	1,94	0,36
Anillo / disco	0,82	0,10
Medida de la forma de la excavación	-0,19	0,03
Profundidad media excavación (mm)	0,17	0,05
Profundidad máxima excavación (mm)	0,50	0,17
Variación de la altura del contorno (mm)	0,40	0,10
Área de la excavación (mm ²)	0,35	0,25
Espesor medio de la CFNR (mm)	0,27	0,07
Volumen anillo (mm ³)	0,45	0,15
Excavación / disco	0,17	0,10
Área del anillo (mm ²)	0,45	0,15
Volumen de la excavación (mm ³)	0,05	0,05
Excavación/disco vertical	0,27	0,22
Profundidad excavación GPS	0,52	0,14
Curvatura horizontal CFNR GPS	0,03	0,11
Curvatura vertical CFNR GPS	-0,05	0,04
Pendiente del anillo GPS	0,15	0,46
Tamaño de la excavación GPS	0,32	0,11

Tabla 10: Estadística descriptiva de los hijos sanos.

1.2. Correlación entre padres con GPAA y sus hijos

Hallamos una correlación estadísticamente significativa entre padres con glaucoma y sus hijos en el área del disco con un valor de $r=0,474$ y un valor de coeficiente de determinación de $r^2=0,225$ ($p<0,05$).

Al estratificar las familias según el área del disco del padre, tenemos 3 familias con área de disco pequeña ($<1,6 \text{ mm}^2$), 24 familias con área de disco mediana ($1,6-2,5 \text{ mm}^2$) y 4 con área de disco grande ($>2,5 \text{ mm}^2$). No se encontraron correlación significativa en ninguno de los grupos por tamaño del disco óptico ($p>0,05$).

CORRELACIONES GRUPO GPAA		Área disco hijo glaucoma
Área disco padre glaucoma	Correlación Pearson	0,474*
	Sig. (2-tailed)	0,007
	N	31

* Correlación significativa con un nivel menor de 0,05 (2-tailed).

Tabla 11: Correlación del área del disco entre padres con GPAA y sus hijos.

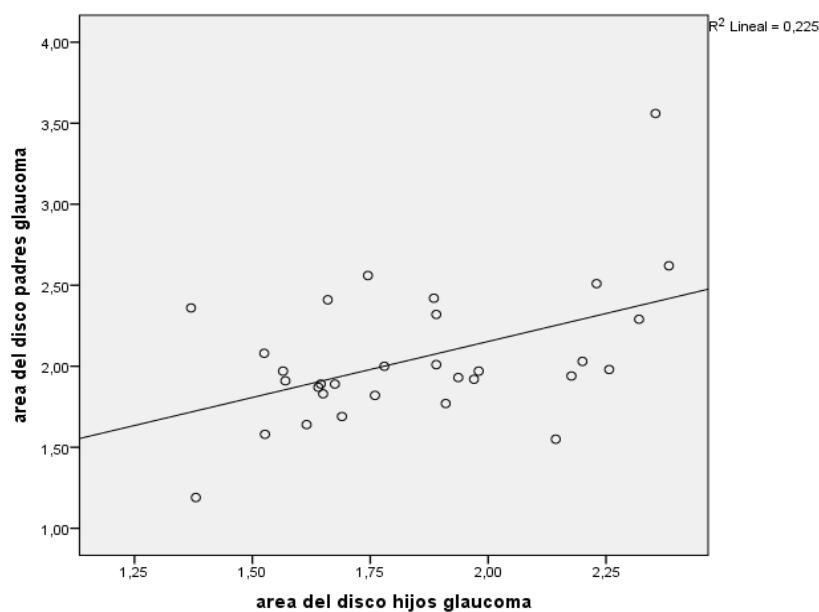


Figura 22: Nube de puntos de la correlación del área del disco entre padres con GPAA y sus hijos.

Se obtuvo una correlación significativa en el E/D vertical con una $r=0,366$ y con coeficiente de determinación de $r^2=0,133$ ($p=0,043$).

CORRELACIONES GRUPO GPAA		Relación E/D vertical hijo glaucoma
Relación E/D vertical padre glaucoma	Correlación Pearson	0,366*
	Sig. (2-tailed)	0,043
	N	31

* Correlación significativa con un nivel menor de 0,05 (2-tailed).

Tabla 12: Correlación del cociente excavación /disco (E/D) vertical entre padres con GPAA y sus hijos.

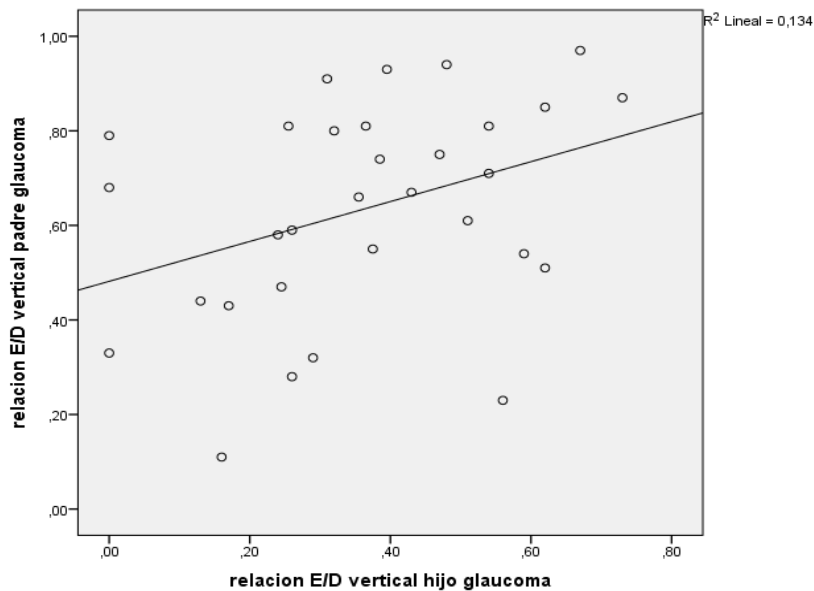


Figura 23: Nube de puntos de la correlación del cociente excavación /disco vertical entre padres con GPAA y sus hijos.

En el resto de los parámetros estereométricos (área y volumen del anillo y de la excavación, relación excavación/disco y anillo/disco, profundidad media y máxima de la excavación, medida de la forma de la excavación, espesor medio de la CFNR y variación de la altura del contorno) no se obtuvo correlación significativa ($p>0,05$). Tampoco en las variables determinadas por el GPS (profundidad de la excavación, la curvatura horizontal y vertical de la CFNR, profundidad del anillo y tamaño de la excavación) $p>0,05$.

1.3. Correlación de las características morfológicas entre hermanos descendientes de pacientes con GPAA

Existe correlación significativa entre valores morfométricos del nervio óptico entre hermanos de una misma familia descendientes de glaucoma:

- Área de excavación con $r=0,574$, $p=0,010$ ($r^2=0,329$).
- Volumen de excavación con $r=0,689$, $p=0,001$ ($r^2=0,474$).
- E/D con $r=0,579$, $p=0,009$ ($r^2=0,335$).
- Volumen anillo con $r=0,456$, $p=0,049$ ($r^2=0,207$).
- Relación anillo/disco con $r=0,579$, $p=0,009$ ($r^2=0,335$).
- Profundidad media de la excavación con $r=0,555$, $p=0,014$ ($r^2=0,308$).
- Profundidad máxima de la excavación con $r=0,493$, $p=0,032$ ($r^2=0,243$).

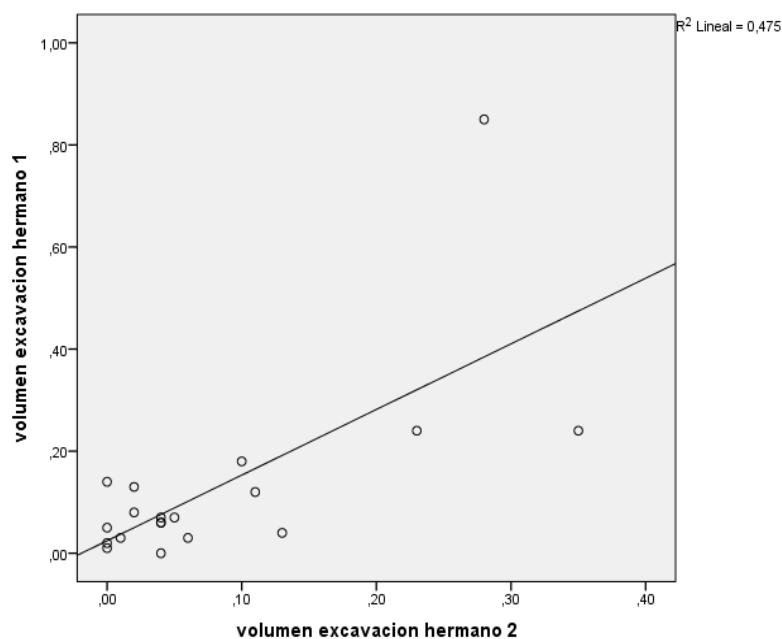


Figura 24: Nube de puntos de la correlación del volumen de la excavación entre hijos de pacientes con GPAA.

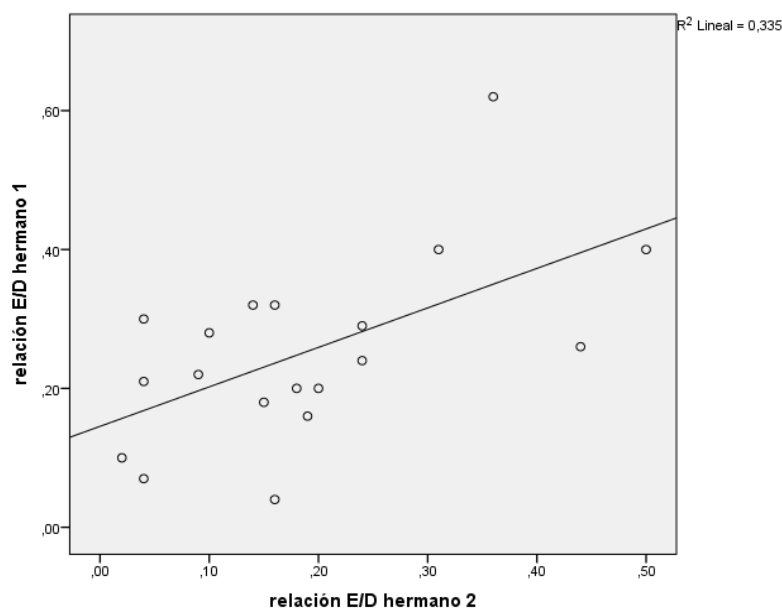


Figura 25: Nube de puntos de la correlación la relación excavación/disco entre hijos de individuos con GPAA.

No se encontró correlación significativa en el área del disco y del anillo, en la E/D vertical, espesor de CFNR, medida de la forma de la excavación y variación de la altura del contorno ($p>0,05$). Tampoco se encontró correlación significativa en las variables determinadas por el GPS (profundidad de la excavación, la curvatura horizontal y vertical de la CFNR, profundidad del anillo y tamaño de la excavación) $p>0,05$.

1.4. Correlación de las características morfológicas entre familias sanas

En el área del disco no se halló correlación estadísticamente significativa entre padres sanos y sus hijos, $r=0,122$, $p=0,579$.

Al estratificar las familias sanas en función del área del disco del padre e en área de disco grande ($>2,5 \text{ mm}^2$), mediana ($1,6-2,5 \text{ mm}^2$) y pequeña ($<1,6 \text{ mm}^2$) se obtuvieron 7 familias con área de disco pequeña, 15 con área de disco mediana y 1 con área de disco grande. No se halló correlación significativa ($p>0,05$). Resultados similares se obtuvieron con el resto de parámetros estereométricos y los obtenidos por GPS ($p>0,05$).

1.5. Comparación de las diferencias de correlaciones entre familias con GPAA y sanas

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral es demostrar que la correlación del área del disco entre padres con GPAA y sus hijos es mayor que entre padres e hijos sanos, para ello hemos comparado las diferencias de correlaciones. Para ellos hemos usado el test de significación de la diferencia entre dos correlaciones.

El intervalo de confianza para la diferencia entre $r^1 = 0,474$ y $r^2 = 0,122$ (siendo r^1 la correlación obtenida en familias con GPAA y r^2 la correlación obtenida en familias sanas) con un nivel de confianza del 95% es de $-0,0004 < 0,352 < 0,6559$, siendo significativo con una $p = 0,0251$.

A su vez hemos querido calcular si también es mayor la correlación del E/D vertical entre padres con GPAA y sus hijos que la correlación existente entre padres e hijos sanos.

El intervalo de confianza para la diferencia entre $r^1 = 0,366$ y $r^2 = 0,039$ (siendo r^1 la correlación obtenida en familias con GPAA y r^2 la correlación obtenida en familias sanas) con un nivel de confianza del 95% es de $-0,0482 < 0,327 < 0,6278$, siendo significativo con una $p = 0,0428$.

2. DIFERENCIAS DE LAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS ENTRE PADRES E HIJOS DE FAMILIAS CON GPAA Y SANAS

2.1. Padres con GPAA y sanos

Se hallaron diferencias significativas entre padres con GPAA y padres sanos en el área del disco ($p = 0,045$) y en el ECC ($p = 0,016$). En el resto de parámetros estereométricos también se hallaron diferencias significativas ($p < 0,05$). En el único parámetro donde no se hallaron diferencias significativas fue en la variación de la altura del contorno ($p > 0,05$).

También se obtuvieron diferencias significativas ($p < 0,05$) en la edad, el equivalente esférico y la desviación media del campo visual.

VARIABLES	SIGNIFICACIÓN (p)
Sexo	0,045
Edad	0,000
Desviación media del campo visual	0,000
Equivalente esférico	,000
Área del disco	0,045
Área de la excavación	0,000
Área del anillo	0,000
Relación excavación / disco	0,000
Relación excavación/ disco vertical	0,000
Relación anillo / disco	0,000
Volumen de la excavación	0,000
Volumen del anillo	0,004
Profundidad media excavación	0,000
Profundidad máxima excavación	0,000
Variación en la altura del contorno	0,776
Medida forma de la excavación	0,001
Espesor de la CFNR	0,003
Profundidad excavación GPS	0,001
Curvatura horizontal GPS	0,000
Curvatura vertical GPS	0,001
Pendiente anillo GPS	0,002
Tamaño excavación GPS	0,103
Espesor corneal central	0,016

Tabla 13: Diferencias significativas entre padres con GPAA y padres sanos.

2.2. Hijos de GPAA en hijos sanos

Se encontraron diferencias significativas entre los hijos de individuos con GPAA y sanos en el área del anillo ($p=0,015$) y el volumen del anillo ($p=0,017$). No se encontraron diferencias significativas en el área del disco ni en el resto de los parámetros estereométricos, ni en el ECC.

Sí se encontraron diferencias significativas en los siguientes parámetros obtenidos por el GPS: curvatura horizontal $p=0,008$, curvatura vertical $p=0,015$ y pendiente del anillo $p=0,009$. También se encontraron diferencias significativas ($p<0,05$) en la edad, con una diferencia de medias entre la edad del hijo de glaucoma y el sano de 9,011 y en el equivalente esférico 1,13.

VARIABLES	SIGNIFICACIÓN(p)
Sexo	0,585
Edad	0,000
Desviación media del campo visual	0,836
Equivalente esférico	0,002
Área del disco	0,585
Área de la excavación	0,116
Área del anillo	0,015
Relación excavación / disco	0,051
Relación anillo / disco	0,051
Relación excavación/ disco vertical	0,058
Volumen de la excavación	0,060
Volumen del anillo	0,017
Profundidad media de la excavación	0,054
Profundidad máxima de la excavación	0,145
Variación de la altura del contorno	0,383
medida de la forma de la excavación	0,135
espesor de la CFNR	0,114
Profundidad excavación GPS	0,084
Curvatura horizontal GPS	0,008
Curvatura vertical GPS	0,015
Pendiente anillo GPS	0,009
Tamaño excavación GPS	0,361
Espesor corneal central	0,466

Tabla 14: Diferencias significativas entre hijos de pacientes con GPAA e hijos sanos.

3. CORRELACIÓN DEL ESPESOR CORNEAL CENTRAL ENTRE PADRES E HIJOS DE FAMILIAS CON GPAA Y SANAS

3.1. Grupo de padres con GPAA

Para el estudio del ECC se incluyeron 30 individuos. El ECC medio de los padres con GPAA fue de $527,77 \pm 41,48$ micras.

3.2. Grupo de hijos de GPAA

Para el estudio del ECC se incluyeron los 57 individuos que integran el grupo de padres con GPAA.

El ECC medio de los hijos de padres con GPAA fue de $555,71 \pm 40,69$ micras. El ECC medio por familias ($n=31$), tomando el ECC medio de los hijos en cada familia, fue de $557,15 \pm 38,00$ micras.

3.3. Grupo de padres sanos

Para el estudio del ECC se incluyeron 21 individuos. El ECC medio de los padres sanos fue de $553,42 \pm 26,79$ micras.

3.4. Grupo de hijos sanos

Para el estudio del ECC se incluyeron 25 individuos. El ECC medio de los hijos sanos fue de $548,04 \pm 50,16$ micras. El ECC medio por familias ($n=22$), tomando el ECC medio en cada familia, fue de $542,52 \pm 45,79$ micras.

3.5. Correlación entre padres con GPAA y sus hijos

No se obtuvo correlación significativa en el espesor corneal central entre padres con GPAA y sus hijos ($r=0,179$, $p=0,345$).

Al realizar el análisis estadístico estratificando las familias en función del grosor corneal del progenitor obtenemos 22 familias con córneas finas (<556 micras), 7 con córneas medianas (>556 micras y ≤ 591 micras) y 1 con córnea gruesa (>591 micras) no se halló correlación entre los padres con GPAA y sus hijos en cada grupo de ECC fino, mediano y grueso.

ECC FINA GRUPO GPAA (p=0,364)			
	Media	Desviación estándar	N
ECC padres glaucoma	510,63	32,27	22
ECC hijos glaucoma	555,37	39,31	22

Tabla 15: Correlación del espesor corneal central fino entre padres con GPAA y sus hijos.

ECC MEDIANA GRUPO GPAA (p=0,444)			
	Media	Desviación estándar	N
ECC padres glaucoma	567,42	10,98	7
ECC hijos glaucoma	562,16	31,24	7

Tabla 16: Correlación del espesor corneal central mediano entre padres con GPAA y sus hijos.

ECC GRUESA GRUPO GPAA			
	Media	Desviación estándar	N
ECC padres glaucoma	627	-	1
ECC hijos glaucoma	510	-	1

Tabla 17: Correlación del espesor corneal central grueso entre padres con GPAA y sus hijos.

3.6. Correlación entre hermanos descendientes de padres con GPAA

La correlación de la paquimetría entre los descendientes de primer grado de individuos con GPAA no fue estadísticamente significativa $p>0,05$.

CORRELACIONES GRUPO HERMANOS		ECC Hermano 2
ECC Hermano 1	Correlación Pearson	0,33
	Sig. (2-tailed)	0,16
	N	19

Tabla 18: Correlación del espesor corneal central entre hermanos descendientes de individuos con GPAA.

3.7. Correlación entre padres e hijos sanos

No se obtuvo correlación significativa en la paquimetría entre padres sanos y sus hijos ($r=0,201$ y $p=0,382$).

Se estratificaron las familias en función del grosor corneal del progenitor padre, siguiendo los mismos criterios en el grupo de GPAA. Se obtuvo 1 familia con córnea fina ($<517,51$ micras), 15 con córneas medianas ($\geq 517,51$ y $\leq 578,91$ micras), y 5 familias con córneas gruesas ($>578,91$ micras).

No se encontró correlación ($p>0,05$) entre padres sanos y sus hijos en el ECC fino, mediano ni grueso.

ECC MEDIANA GRUPO SANOS ($p=0,970$)			
	Media	Desviación estándar	N
ECC padres sanos	496	-	1
ECC hijos sanos	492	-	1

Tabla 19: Correlación del espesor corneal central fino entre padres e hijos sanos.

ECC MEDIANA GRUPO SANOS ($p=0,970$)			
	Media	Desviación estándar	N
ECC padres sanos	545,46	16,03	15
ECC hijos sanos	546,23	39,20	15

Tabla 20: Correlación del espesor corneal central mediano entre padres e hijos sanos.

ECC GRUESA GRUPO SANOS ($p=0,500$)			
	Media	Desviación estándar	N
ECC padres sanos	588,80	7,91	5
ECC hijos sanos	545,20	69,58	5

Tabla 21: Correlación del espesor corneal central grueso entre padres e hijos sanos.

3.8. Comparación de la diferencia de correlación en el espesor corneal central entre familias con GPAA y sanas

Uno de los objetivos de esta Tesis Doctoral es analizar si la correlación del ECC entre padres con GPAA y sus hijos es mayor que entre padres e hijos sanos, para ello hemos comparado las diferencias de correlaciones. Para ellos hemos usado el test de significación de la diferencia entre dos correlaciones.

El intervalo de confianza para la diferencia entre $r^1 = 0,179$ y $r^2 = 0,221$ (siendo r^1 la correlación obtenida en familias con GPAA y r^2 la correlación obtenida en familias sanas) con un nivel de confianza del 95% es de $-0,4203 < -0,042 < 0,3457$, no siendo significativo con una $p > 0,05$.

4. CORRELACIÓN ENTRE EL ÁREA DEL DISCO Y EL RESTO DE PARÁMETROS ESTEREOMÉTRICOS EN FAMILIAS CON GPAA Y SANAS

4.1. Grupo de padres con GPAA

En el grupo de padres con GPAA se detectaron correlaciones del área del disco con diversos parámetros morfológicos. Se obtuvo correlación con el área de la excavación con una correlación de Pearson $r = 0,649$ ($p < 0,01$), $r^2 = 0,421$, volumen de la excavación $r = 0,517$ ($p < 0,01$), $r^2 = 0,268$ y con E/D vertical $r = 0,474$ ($p < 0,01$), $r^2 = 0,238$.

CORRELACIONES PADRES GLAUCOMA		Área de la excavación	Volumen de la excavación	Relación E/D vertical
Área del disco	Correlación de Pearson	0,649**	0,517**	0,474**
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,003	0,007
	N			31

** Correlación significativa con un nivel menor de 0,01 (2-tailed).

Tabla 22: Correlación entre el área del disco y el área de la excavación en padres con GPAA.

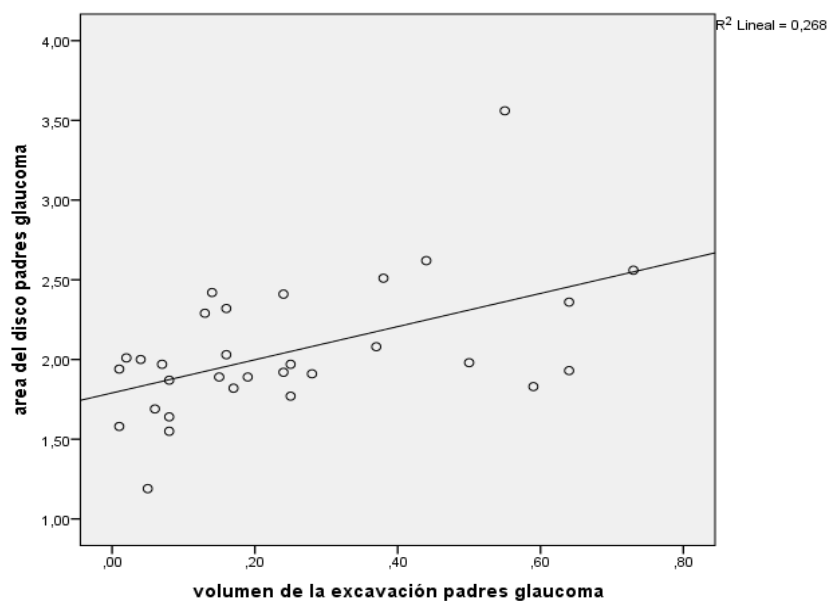


Figura 26: Nube de puntos de la correlación entre el área del disco y el volumen de la excavación en padres con GPAA.

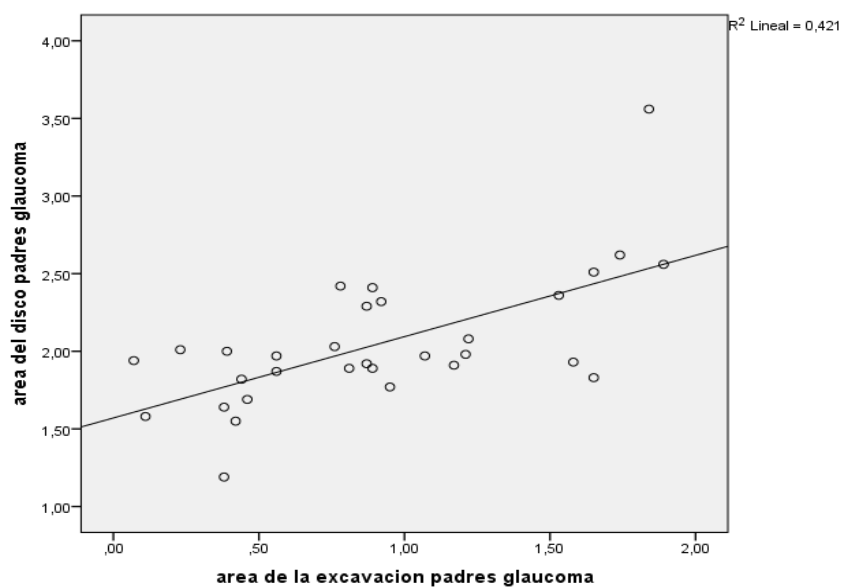


Figura 27: Nube de puntos de la correlación entre el área del disco y el área de la excavación en padres con GPAA.

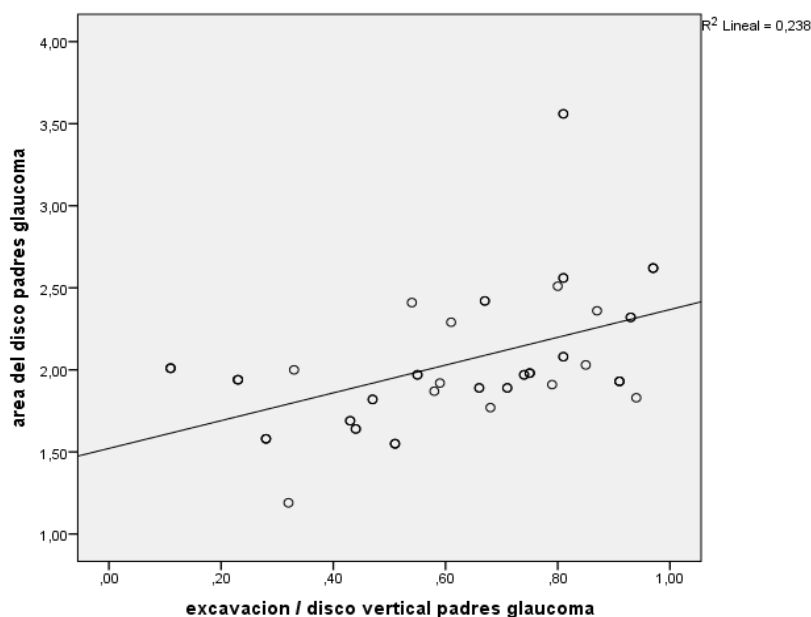


Figura 28: Nube de puntos de la correlación entre el área del disco y la relación excavación/disco vertical en padres con GPAA.

4.2. Grupo de hijos de pacientes con GPAA

En el grupo de hijos de padres con GPAA se detectaron correlaciones del área del disco con los mismo parámetros morfológicos que en el caso de sus padres: área de la excavación con una correlación de Pearson $r=0,622$ ($p<0,01$), $r^2=0,387$, volumen de la excavación $r=0,509$ ($p<0,01$) $r^2=0,259$ y con E/D vertical $r=0,478$ ($p<0,01$) $r^2=0,228$. Además se obtuvo correlación con E/D con $r=0,441$ ($p<0,01$) $r^2=0,194$; relación anillo-disco $r=-0,441$ ($p<0,01$) $r^2=0,194$; área del anillo con $r=0,458$ ($p<0,01$) $r^2=0,209$; profundidad media de la excavación $r=0,523$ ($p<0,01$) $r^2=0,274$; profundidad máxima de la excavación con $r=0,446$ ($p<0,01$) $r^2=0,198$; y medida de la forma de la excavación con $r=0,363$ ($p<0,01$) $r^2=0,131$.

	PME	PMaxE	MFE	AE	AA	E/D	A/D	VE	E/D vertical
Correlación Pearson	0,523**	0,446**	0,363*	0,622**	0,458**	0,441**	-0,441**	0,509**	0,478**
Signif. estadística	0,000	0,001	0,005	0,000	0,000	0,001	0,001	0,000	0,000

**. Correlación significativa con un nivel menor de 0,01 (2-tailed)

Tabla 23: Correlación del área del disco y otros parámetros estereométricos entre hijos de pacientes con GPAA (PME: profundidad media de la excavación, PMaxE: profundidad máxima de la excavación, MFE: medida de la forma de excavación, AE: área excavación, AA: área anillo, E/D relación Excavación/disco, A/D: relación anillo/disco, VE: volumen excavación).

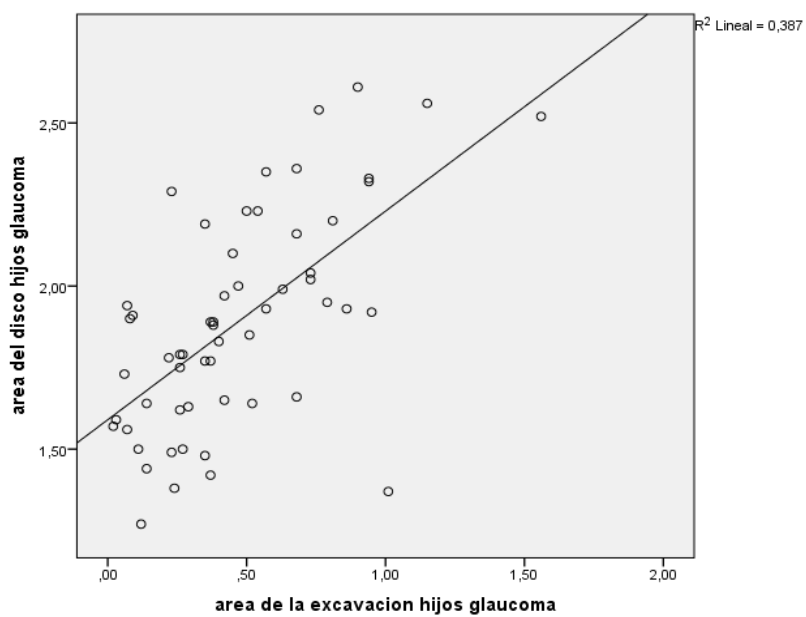


Figura 29: Nube de puntos de la correlación entre el área del disco y el área de la excavación de hijos de pacientes con GPAA.

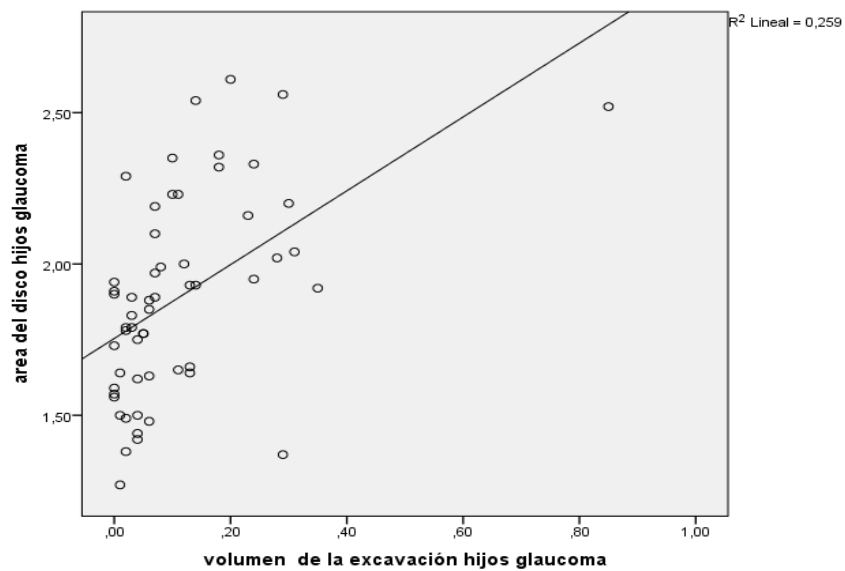


Figura 30: Nube de puntos de la correlación entre el área del disco y el volumen de la excavación en hijos de pacientes con GPAA.

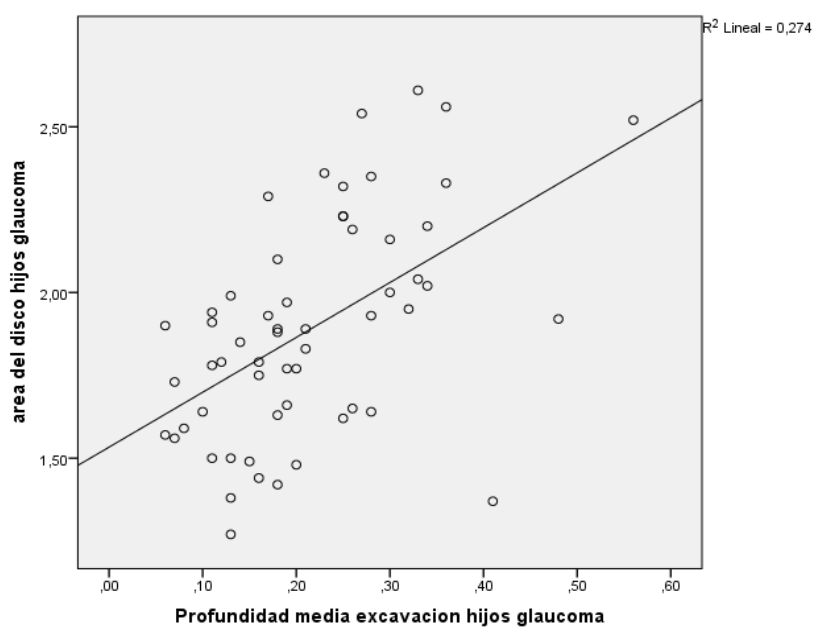


Figura 32: Nube de puntos de la correlación entre el área del disco y la profundidad media de la excavación en hijos de pacientes con GPAA.

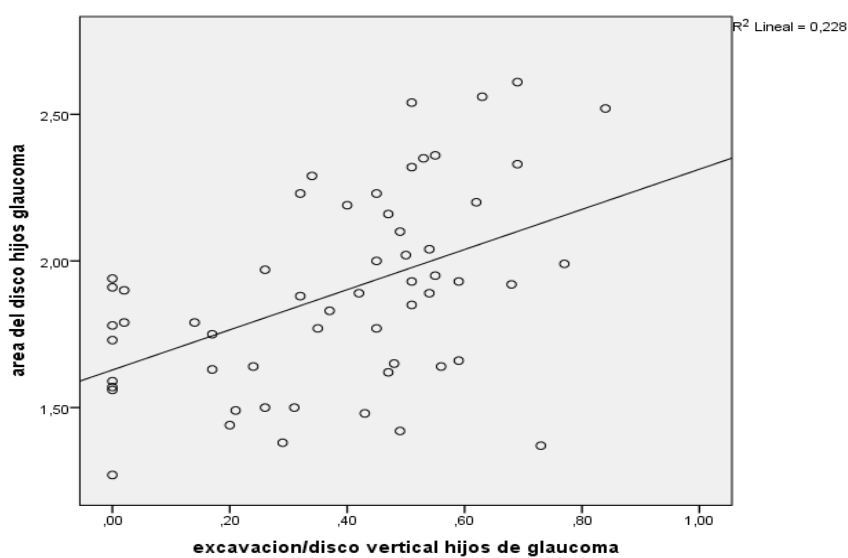


Figura 31: Nube de puntos de la correlación entre el área del disco y la relación excavación/disco vertical en hijos de pacientes con GPAA.

4.3. Grupo de padres sanos

En el grupo de hijos de padres sanos se detectaron correlaciones del área del disco con: área de la excavación con una correlación de Spearman $r=0,516$ ($p=0,012$), con E/D vertical $r=0,471$ ($p=0,023$), volumen de excavación $r=0,421$ ($p=0,045$) área del anillo con $r=0,791$ ($p=0,000$).

4.4. Grupo de hijos sanos

En el grupo de hijos de padres sanos se detectaron correlaciones del área del disco con: área de la excavación con una correlación de Spearman $r=0,587$ ($p=0,003$) y área del anillo con $r=0,644$ ($p=0,001$).

5. CORRELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS BIOMÉTRICOS DEL NERVIO ÓPTICO EN FAMILIAS CON GPAA Y SANAS

Hemos querido, además, determinar qué grado de correlación tienen entre sí los distintos parámetros morfométricos de la cabeza del nervio óptico medidos por HRT III incluidos en esta Tesis Doctoral.

Se han encontrado multitud de correlaciones significativas entre los parámetros estereométricos y los calculados mediante GPS. En la siguiente tabla se representa el valor de la correlación (r), para los grupos en los que se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas ($p<0,05$).

		Área excavación	Volumen excavación	E/D vertical	E/D	Anillo/Disco	Área anillo
Prof media	PG	0,679	0,844	0,555	0,684	-0,684	-0,537
	PS	0,886	0,952	0,864	0,893	-0,893	
	HG	0,876	0,882	0,786	0,857	-0,857	-0,356
	HS	0,660	0,821	0,790	0,739	-0,739	-0,533
Prof maxima	PG	0,590	0,750	0,508	0,606	-0,606	-0,514
	PS	0,863	0,950	0,884	0,889	-0,889	
	HG	0,741	0,773	0,715	0,741	-0,741	-0,309
	HS	0,566	0,747	0,728	0,637	-0,637	-0,524
		Tamaño excavación	Curvatura horizontal	Curvatura vertical	Pendiente del anillo		
Profundidad excavación (GPS)	PG		-0,383	-0,428		-0,612	
	PS			-0,714		-0,667	
	HG	0,470	-0,339	-0,501		-0,781	
	HS			-0,639		-0,841	

Tabla 24: Correlación de los parámetros biométricos entre sí. (PG: *padres con GPAA*, PS: *padres sanos*, HG: *Hijos de glaucoma*, HS: *Hijos sanos*).

5.1. Correlación entre la desviación media y los parámetros estereométricos del NO en pacientes con GPAA

En el caso de los padres con GPAA hemos estudiado si el valor de las variables medidas estaba influenciada por el grado daño funcional que padecían, medido mediante el desviación medio (DM) del campo visual tipo Humphrey.

En este caso hemos encontrado correlación significativa entre el DM y:

- Área de excavación con $r = -0,389$, $p < 0,05$.
- E/D con $r = -0,490$, $p < 0,01$.
- E/D vertical con $r = -0,449$, $p < 0,05$.
- Área del anillo con $r = 0,535$, $p < 0,01$.
- Volumen del anillo con $r = 0,450$, $p < 0,05$.
- Relación anillo/disco con $r = 0,490$, $p < 0,01$.
- Espesor medio de CFNR con $r = 0,484$, $p < 0,01$.

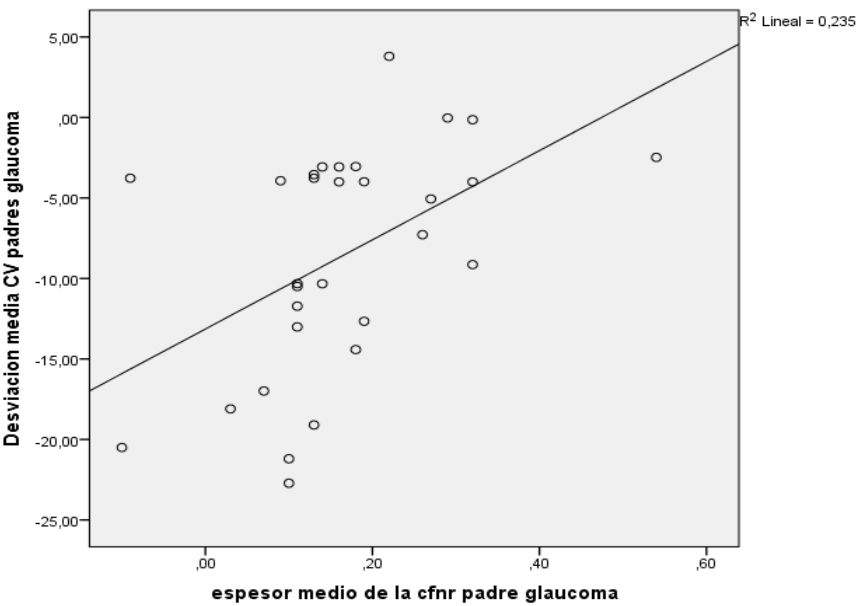


Figura 33: Nube de puntos de la correlación entre la desviación media y el espesor de la CFNR en pacientes con GPAA.

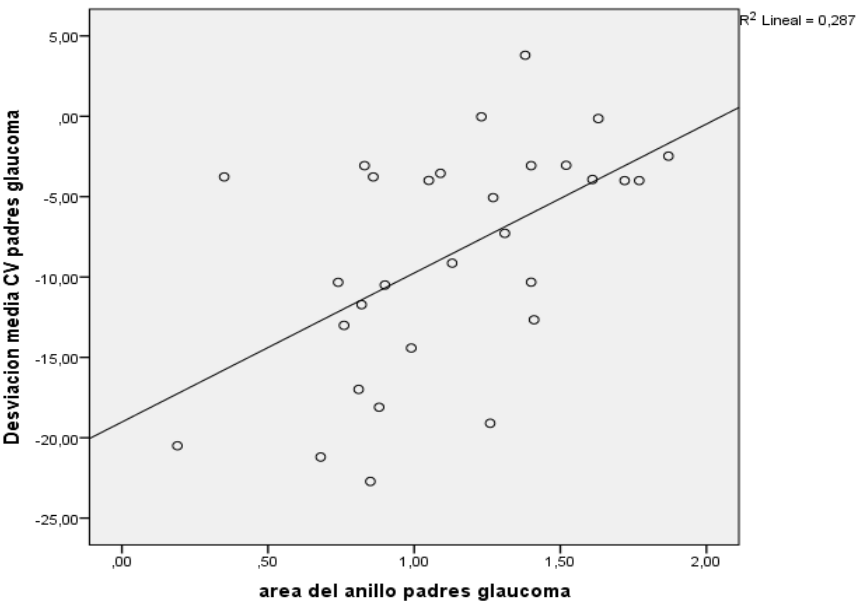


Figura 34: Nube de puntos de la correlación entre la desviación media y el área del anillo en pacientes con GPAA.

6. CORRELACIÓN ENTRE EL ESPESOR CORNEAL CENTRAL Y LOS PARÁMETROS ESTEREOMÉTRICOS DEL DISCO ÓPTICO EN FAMILIAS CON GPAA Y SANAS

6.1. Grupo de padres con GPAA

En este grupo de estudio no se encontró correlación significativa entre el ECC y los parámetros morfológicos del disco óptico estudiados ($p > 0,05$).

6.2. Grupo de hijos de pacientes con GPAA

En el grupo de hijos de pacientes con GPAA se detectó una correlación significativa entre el ECC y el área del anillo con una $r = -0,324$ ($p < 0,05$), y con el volumen del anillo $r = -0,273$ ($p < 0,05$).

En este grupo de hijos de pacientes con GPAA no se encontró correlación entre el ECC y el área del disco ($r = -0,186$, $p = 0,166$).

CORRELACIONES GRUPO DE GPAA		Espesor corneal central
Área del anillo	Correlación de Pearson	-,324*
	Sig. (2-tailed)	0,014
	N	57
Volumen del anillo	Correlación Pearson	-,273*
	Sig. (2-tailed)	0,040
	N	57

Tabla 25: Correlación entre el espesor corneal central y los parámetros estereométricos de los hijos de pacientes con GPAA.

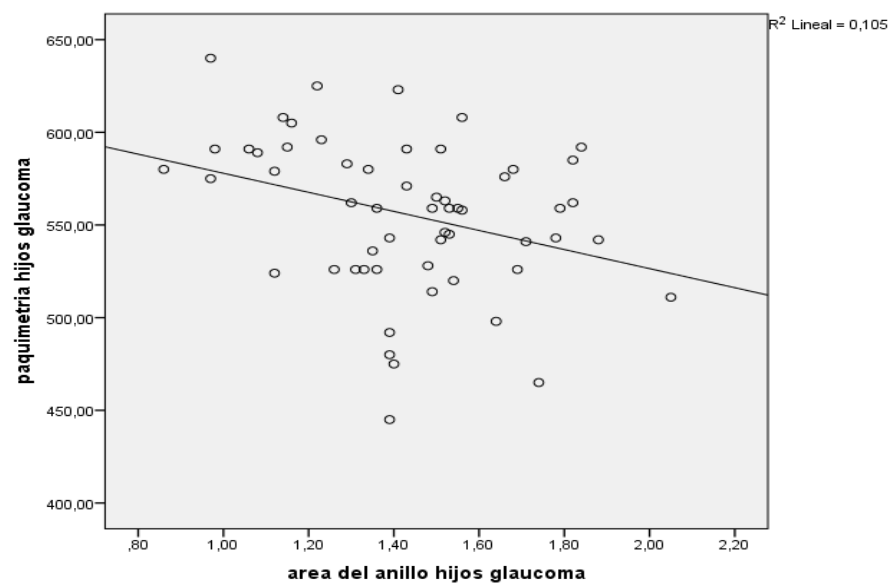


Figura 35: Nube de puntos de la correlación entre el espesor corneal central y el área del anillo en hijos de pacientes con GPAA

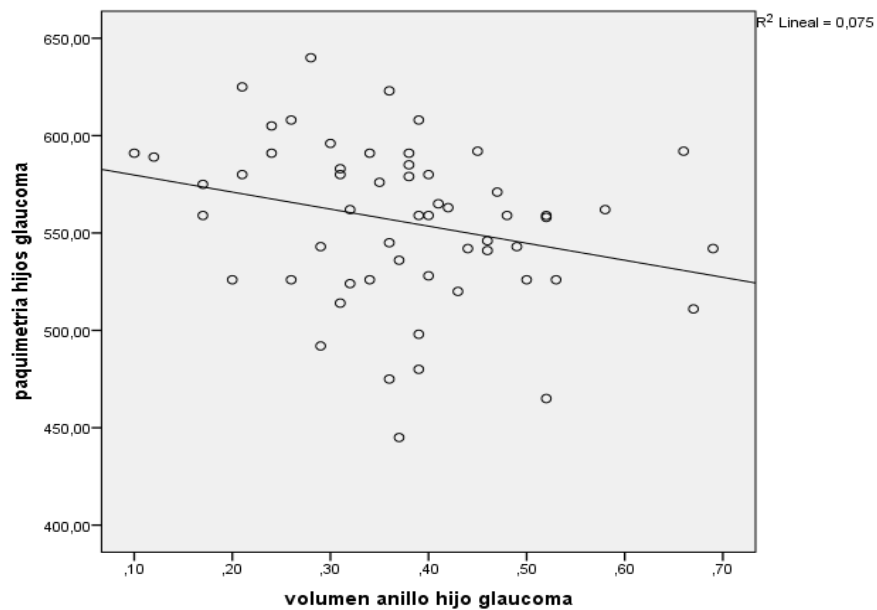


Figura 36: Nube de puntos de la correlación entre el espesor corneal central y el volumen del anillo en hijos de pacientes con GPAA

6.3. Grupo de padres sanos

En el grupo de padres sanos no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre el ECC y las dimensiones del nervio óptico medidas por HRT incluidas en nuestro estudio ($p>0,05$).

6.4. Grupo de hijos sanos

En el grupo de hijos sanos no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre el ECC y las dimensiones del nervio óptico medidas por HRT incluidas en nuestro estudio ($p>0,05$).

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

1. CORRELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS EN FAMILIAS CON GPAA Y SANAS

Son numerosas las publicaciones en las que se habla de la heredabilidad de los diferentes parámetros morfométricos del NO. Fundamentalmente están basados en el estudio de hermanos gemelos y en la comparación de fotografías del NO de gemelos dicigotos y monocigotos. Sin embargo, son pocos los estudios en los que se analiza la herencia de padres a hijos de las características morfológicas de la papila, y aún menos en los que ese análisis haya sido realizado con el láser confocal de barrido (HRT III). Asumiendo que el área del disco es un parámetro morfológico que presenta un tamaño estable en el individuo adulto y que no se afecta por la patogenia del glaucoma, elegimos dicho parámetro como variable principal. Escogimos el láser confocal de barrido por ser una prueba altamente reproducible y validada en el estudio de la morfología de la papila.

1.1. Características morfológicas del nervio óptico

Como se ha explicado a lo largo de esta Tesis Doctoral, en la población normal, el tamaño del disco óptico y de la excavación son altamente variables de una persona a otra (2, 3, 19, 51, 53). Según diversos artículos realizados con diferentes instrumentos de medida, (fotografías, analizadores automáticos, sistemas de medición postmortem, etc) el área media del disco óptico se ha determinado en $2,69 \pm 0,70 \text{ mm}^2$ ($0,80 \text{ mm}^2$ a $5,54 \text{ mm}^2$) (2, 3, 30, 56, 58, 59, 430) (23, 51) (60) (61). El área media de la excavación óptica es de $0,72 \pm 0,70 \text{ mm}^2$ ($0,00 - 3,41 \text{ mm}^2$). El diámetro vertical de $0,77 \pm 0,55 \text{ mm}$ ($0,00-2,13 \text{ mm}$) (2, 3), siendo el diámetro horizontal mayor en un 8% aproximadamente, respecto del diámetro vertical (3, 51). La relación excavación/disco también tiene una alta variabilidad, con valores normales desde 0 hasta casi 0,9 (2, 3). El tamaño normal del ANR muestra una alta variabilidad interindividual (2, 3, 55-57, 67, 69, 78). La media del área del ANR está en un rango de $0,80$ a $4,66 \text{ mm}^2$ ($1,97 \pm 0,50 \text{ mm}^2$) (2, 3).

No podemos olvidar que el instrumento de exploración, ampliamente usado en la práctica clínica, con el que hemos medido los principales parámetros morfológicos del nervio óptico, el HRT, es altamente dependiente de dónde se coloque la línea de contorno, por lo que puede haber una alta variabilidad en las dimensiones del NO según los diferentes estudios. Las dimensiones publicadas en la literatura medidas con HRT han documentado que el área del disco medio varía entre 1,79 y 2,67 mm². El área de excavación media varía entre 0,32 y 0,95 mm². La relación E/D entre 0,19 y 0,37. El E/D vertical medido por HRT tiene un rango de 0,26 a 0,48. Recordemos que la raza es un factor del que dependen enormemente las dimensiones de la cabeza del nervio óptico. Si se separan los datos según las diferentes razas, las medidas más pequeñas son las pertenecientes a raza caucásica (87, 136, 144, 229-231, 247, 430-472). Puntualizamos de nuevo, que en nuestra muestra sólo incluimos individuos de raza caucásica para evitar sesgos.

También hay estudios que han comparado las medidas hechas mediante el HRT II y III. Gabriele y colaboradores publicaron un estudio con 504 ojos en el que las medidas obtenidas mediante HRT III eran inferiores que aquellas obtenidas con HRT II porque el error informado por el fabricante en la escala horizontal del 4% identificado en el HRT II fue corregido en el HRT III (473). En esta Tesis Doctoral se ha utilizado el HRT III.

Los valores obtenidos en nuestro estudio con HRT III son similares a los encontrados en la literatura, aunque las medias en los grupos sin glaucoma de nuestra muestra, son ligeramente inferiores a las publicadas con anterioridad. Esta diferencia puede ser debida a que en nuestra población todos los miembros eran de raza caucásica, y como ya hemos comentado, las dimensiones de la cabeza del NO son más pequeñas en esta raza. Por el contrario, algunas variables en el grupo con GPAA, tienen medias ligeramente algo mayores que las descritas en la literatura. Hay que recordar que estas variables (E/D, E/D vertical) están influenciadas por la enfermedad y que en nuestros casos presentaban un GPAA de afectación moderada y no leve. En la siguiente tabla se comparan nuestros resultados con los de la literatura.

	Área Disco (mm ²)	Área Excavación (mm ²)	E/D	E/D vertical
Padres GPAA	1,89-2,20	0,71-1,10	0,35-0,51	0,55-0,71
Hijos GPAA	1,81-1,98	0,38-0,55	0,19-0,27	0,31-0,44
Padres sanos	1,65-1,98	0,17-0,37	0,09-0,19	0,14-0,34
Hijos sanos	1,79-2,08	0,24-0,45	0,12-0,21	0,18-0,36
Literatura	1,79-2,67	0,32-0,95	0,19-0,37	0,26-0,48

Tabla 26: Dimensiones normales del nervio óptico.

Otros factores comentados que pueden influir en las dimensiones del nervio óptico son la edad y la refracción. En cuanto a nuestro estudio, no se encontraron diferencias en el tamaño del disco óptico entre grupos de padres e hijos (entre los que sí se encontraron diferencias significativas en la edad), lo que apoya otros estudios en los que se sugieren que no hay cambio en el tamaño del disco óptico en la edad adulta, (19, 56, 58, 82, 100-102). Todos los miembros de nuestro estudio tenían más de 18 años. Se ha descrito que la miopía e hipermetropía alta, por fuera del rango determinado entre -5,00 Dioptrías a +5,00 Dioptrías tienen correlación significativa con el tamaño del disco óptico. Para minimizar la influencia de la refracción en el tamaño del disco óptico, fue requisito en todos nuestros participantes estar dentro de este rango refractivo (2, 3, 56, 58, 95).

El área del disco medido con HRT en individuos con GPAA en Suiza publicado por Iliev (443) es de 2,13 mm². Un tamaño similar a los discos ópticos del grupo de padres con glaucoma objeto de nuestro estudio ($2,04 \pm 0,42$) y a los de la base de datos del HRT en pacientes con GPAA de afectación moderada ($2,31 \pm 0,554$) (221).

1.2. Correlación de las características del nervio óptico en familias con GPAA y sanas

Como ya explicamos anteriormente en la Introducción, muchos componentes del NO tienen una alta heredabilidad, sugere de una herencia poligénica multifactorial (51, 62, 132-139).

La mayoría de los trabajos publicados que estudian la herencia de las características morfológicas del nervio óptico están realizados con gemelos (62, 132-138, 141, 143, 395). A

diferencia de estos trabajos nosotros hemos realizado un estudio con familias en las que se incluyó un progenitor y sus hijos.

Nuestra hipótesis principal es determinar si hay parámetros como el área del disco, medidos con HRT III, que se correlacionan más en familias de glaucoma que en sanas. A diferencia de nosotros, la mayoría de los estudios se han realizado con fotografías estereoscópicas o sistemas de medida automatizados con el láser confocal de barrido u el OCT (62, 132-135, 137, 138, 141, 143, 145, 474), siendo pocos los estudios que se han realizado con láser confocal de barrido (136, 144).

Nuestros resultados demuestran una correlación significativa entre padres con GPAA y sus hijos en el área del disco ($r=0,474$, $r^2=0,225$, $p=0,007$), y en la E/D vertical ($r=0,366$, $r^2=0,133$, $p=0,043$) que no se ve entre padres e hijos sanos ($r=0,122$, $p=0,579$ y $r=0,039$, $p=0,859$). Con una diferencia de comparación de correlaciones significativa para ambos casos ($p<0,05$). En el caso de las familias con glaucoma obtenemos un 22% de variabilidad del área del disco y un 13% de la variabilidad de la relación excavación/disco vertical que se explicaría por la herencia.

Esta mayor relación de ciertos parámetros morfométricos del NO en las familias con GPAA respecto a la población normal obedece a causas que nos son desconocidas. Una hipótesis podría ser que se debiera a relaciones de tipo genético y que algunos de los genes implicados en las características morfológicas del NO estén relacionadas con alguno de los implicados en la aparición de GPAA o compartieran carga genética. Otra posible explicación incidiría, no en los aspectos genéticos, sino en los adquiridos. Pudiera ser que una cierta morfología del NO predisponga más a sufrir un GPAA (aunque no existen estudios que demuestren esta hipótesis). De cualquier forma la causa última nos es desconocida.

Aunque hemos encontrado que el área del disco como y la E/D vertical se correlacionan más entre padres con GPAA y sus hijos que entre sanos, cabría pensar que son características que no son tan importantes para desarrollar glaucoma, porque, si fueran características determinantes en el desarrollo de la enfermedad, la mayoría de los hijos de individuos con GPAA desarrollarían la enfermedad, ya que la correlación obtenida en familias con glaucoma es mayor.

Entre los hijos de los individuos con GPAA, hermanos de la misma familia, existe una correlación significativa en el volumen de excavación de $r=0,689$ ($p=0,001$), en el área de excavación de $r=0,574$ ($p=0,010$), en la E/D de $r=0,579$ ($p=0,009$), relación anillo/disco de $r=0,579$ ($p=0,009$), en la profundidad media de la excavación de $r=0,555$ ($p=0,014$), en la profundidad máxima de excavación con una correlación de $r=0,493$ ($p=0,032$) y en el volumen del anillo $r=0,456$ ($p=0,049$).

El primer estudio publicado con familiares de primer grado (padres e hijos) fue el de Armaly en 1967 (62). Usando fotografías, Armaly estudió la determinación genética de la E/D entre padres e hijos, además de entre hermanos de individuos con glaucoma y gemelos. En este estudio se dividieron a los padres sanos en cuatro grupos, en función de la E/D ($<0,1$; $<0,3$; $0,3-0,39$ y $\geq 0,4$). Se vio que cuando los padres tenían una E/D $\leq 0,1$, el 99% de los hijos tenían una E/D $<0,3$. Cuando los padres tenían una E/D $\geq 0,3$, el 48% de los hijos tenían una E/D $<0,3$ y en el caso de que los padres tuvieran una E/D $<0,3$ el 82% de los hijos tenían una E/D $<0,3$. Estas frecuencias tenían un nivel de significación del 1% de nivel de confianza, y sugerían que la E/D entre familiares de primer grado, padres e hijos, era altamente sugestiva de una herencia poligénica multi-factorial. Más adelante, Klein y col. (474) demuestran con un estudio basado en fotografías, también entre familiares de primer grado, una correlación del diámetro vertical de la excavación y del disco y en la relación E/D. Entre hermanos fue de $r=0,28$, IC 95% 0,21 a 0,36; $r=0,28$, IC 95% 0,31 a 0,45; $r=0,25$, IC 95% 0,18 a 0,32, respectivamente, y entre padres e hijos de $r=0,27$, IC 95% 0,18 a 0,36; $r=0,29$, IC 95% 0,20 a 0,37; $r=0,24$, IC 95% 0,15 a 0,33, respectivamente. Siendo mayor que entre otro tipo de relaciones, como primos ($r=0,05$ (IC 95% -0,02 a 0,11; $r=0,12$, IC 95% 0,03 a 0,18; $r=0,04$, IC 95% -0,02 a 0,10, respectivamente) o matrimonios ($r=0,03$, IC 95% -0,03 a 0,09; $r=0,03$, IC 95% -0,03 a 0,09; $r=0,01$, IC 95% -0,05 a 0,06, respectivamente).

Posteriormente, en 2005 se publicó otro estudio realizado con fotografías (145) en el que Chang sugirió que la E/D aumentada en el glaucoma es un rasgo parcialmente heredado más que una característica puramente adquirida porque la heredabilidad de E/D de hermanos de individuos con glaucoma era mayor que la E/D de hermanos de individuos sanos.

El primer estudio que se realizó con HRT en gemelos fue en 2008 por Mingguang y col (136). Este estudio confirmó la alta heredabilidad del área del disco, de la excavación y del E/D en 1160 gemelos chinos. Determinaron un coeficiente de correlación intraclase mayor en monocigotos que en dicigotos tanto en el área del disco, como de la excavación: área del disco $r = 0,79$ y $r = 0,30$; área de la excavación $r = 0,83$ y $r = 0,37$ y E/D $r = 0,80$ y $r = 0,35$.

Al igual que para Mingguang nos es difícil comparar los resultados obtenidos con otros publicados en la literatura, ya que existe una falta de estudios relevantes con familias (padres e hijos o hermanos no gemelos) en los que además usen HRT. El hecho de que las dimensiones de los dos grupos (GPAA y sanos) obtenidas en nuestro trabajo sean similares a los de otros estudios nos hace pensar que nuestros resultados puedan ser comparables a los publicados (87, 136, 144, 229-231, 247, 430-472) .

La correlación que hemos obtenido en el área del disco y el E/D vertical obtenida entre padres con GPAA y sus hijos es ligeramente superior que en el estudio entre padres e hijos de Klein (474). Klein realizó un estudio poblacional basado en la comparación de fotografías entre padres e hijos y entre hermanos, además de otros parentescos (primos, y otras relaciones más lejanas). A diferencia de nosotros no distingue entre hijos de pacientes con glaucoma e hijos sanos, por lo que ésta podría ser la causa de su menor correlación.

En cuanto a las correlaciones significativas obtenidas en nuestro estudio, en el caso del área de excavación y de la relación de la excavación/disco entre hijos de pacientes con glaucoma también es superior a las obtenidas por Klein. No podemos comparar el resto de las correlaciones significativas obtenidas en esta Tesis Doctoral (volumen de excavación, profundidad media y máxima de excavación y cociente anillo/disco y volumen del anillo) ya que Klein no las estudia, al haber realizado el trabajo con fotografías y no con HRT III.

En nuestro caso no hemos tenido en cuenta al otro progenitor, por lo que no sabemos si las menores correlaciones existentes entre padres e hijos, tanto en el grupo de glaucoma como en el de sanos, comparada con las halladas entre los hijos de pacientes con GPAA entre sí, pueden ser debidas a no haber estudiado la otra línea de transmisión de carga genética.

En el caso del grupo sano no hubo suficiente número de familias con varios hijos con los que comparar las correlaciones que se obtuvieron entre hermanos en el grupo de glaucomas. Ello nos impide afirmar si la relación observada en los hermanos descendientes de padres con GPAA es mayor que en los controles sanos, pero si podemos afirmar que existe una correlación significativa.

2. DIFERENCIAS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL NO Y ECC ENTRE FAMILIAS GPAA Y SANAS

La identificación del daño del disco óptico es crucial para diagnosticar el glaucoma. La detección de cambios estructurales incipientes en el nervio óptico es un punto clave en el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad.

En nuestro trabajo no se encontraron diferencias significativas en el área del disco entre los grupos de estudio, excepto entre padres con GPAA y padres sanos, con un área del disco mayor en los primeros ($p=0,045$). Esta diferencia parece poco relevante, por lo que no podemos descartar que sea fruto del azar o que esté influenciada por la refracción o la edad, ya que los padres con GPAA tenía más edad y eran más miopes que los padres sanos.

Estos hallazgos sugieren que el área del disco no parece ser un parámetro útil para diferenciar discos ópticos sanos de glaucomatosos ni en padres ni en hijos. Probablemente el área del disco sea un parámetro que no se modifique por la enfermedad, aunque también puede ocurrir, que nuestro tamaño muestral no sea suficiente para detectar pequeñas diferencias, aunque pueda ser un factor de riesgo.

Hay autores que, al igual que nosotros, encuentran diferencias en el área del disco entre glaucomas y sanos (469), siendo el área del disco mayor en el grupo de glaucomas. En nuestro estudio el área del disco en el grupo de glaucomas es también ligeramente mayor al resto de los grupos (hijos de glaucoma, padres e hijos sanos) aunque con poca significación estadística. Sin embargo, Min y col (450) encuentra diferencias con el grupo de glaucoma en el área del disco ($p=0,02$), siendo el AD menor en el grupo de glaucomas. Hay que tener en cuenta que el grupo de glaucomas lo compara con individuos con una E/D fisiológica pero

grande, y como dijimos en el apartado anterior la E/D está relacionada con el área del disco. También hay que tener en cuenta que Min no encuentra diferencias significativas entre glaucomas y sanos en la medida de la forma de la excavación, y ésto puede ser debido al mismo motivo (la excavación aunque fisiológica, es grande).

Por otro lado, existen publicaciones de otros autores, Ferreras, Larrosa y Shin, entre otros, que no encontraron diferencias entre glaucomas y sanos en el área del disco medido con HRT ($p>0,05$) (433, 446, 461).

En el único parámetro en el que no se han encontrado diferencias significativas entre los pacientes con glaucoma y los sanos es en la variación de la altura del contorno, sugiriendo, que dicha variable podría no ser un parámetro útil para diferenciar individuos sanos de los afectados de glaucoma. Ferreras sí encuentra diferencias entre glaucomas y sanos en la variación de altura de contorno, además de en el resto de parámetros, con una $p<0,001$ (433). No obstante, Larrosa, otro autor del mismo grupo de investigación, tampoco encuentra diferencias en población española (446), así como otros autores en poblaciones caucásica y de otras razas (454, 461, 469).

Diversos autores han publicado que el área del anillo, la profundidad máxima de la excavación, la variación de la altura del contorno y la medida de la forma de la excavación son los parámetros más importantes para predecir defectos en el campo visual en personas con glaucoma (475-477). Mikelberg usó en su fórmula para discriminar sanos de glaucoma el volumen del anillo, la medida de la forma de la excavación y la variación de altura de contorno. Bathija usó el área del anillo, la variación de altura de contorno, la medida de la forma de la excavación y el grosor de la CFNR (217).

	Leal PG-HG	Leal PG-HS	Leal HG-HS	Ferreras G-S	Larrosa G-S	Shin G-S	Min G-S	Uysal G-S
AD	0,064	0,045	0,585	0,136	>0,05	0,064	0,02	<0,001
AE	0,000	0,000	0,116	<0,001	0,000	0,001	0,40	<0,001
VE	0,000	0,000	0,060	<0,001	0,000	0,001	0,03	<0,001
AA	0,000	0,000	0,015	<0,001	0,000	0,001	0,02	<0,001
VA	0,011	0,004	0,011	<0,001	0,000	0,001	<0,01	0,070
E/D	0,000	0,000	0,051	<0,001	0,000	0,001	0,87	<0,001
E/D vertical	0,000	0,000	0,058	<0,001	0,000			
A/D	0,000	0,000	0,051	<0,001	0,000			
PME	0,009	0,000	0,054	<0,001	0,000	0,001	0,01	<0,001
PMaxE	0,012	0,000	0,145	0,842	0,000	0,001	<0,01	<0,001
Espesor CFNR	0,001	0,003	0,114		0,000	0,005	<0,01	0,250
MFE	0,007	0,001	0,135		0,000	0,001	0,68	<0,001
VAC	0,552	0,776	0,383		0,978	0,784		0,460

Tabla 27: Nivel de significación (p) de la diferencia de medias de los parámetros estereométricos entre grupos. (PG: Padre con GPAA, PS: Padre sano, HG: Hijo de padre con GPAA, HS: Hijo sano, G: glaucoma, S: sano, AD: área disco, AE: área excavación, VE: volumen excavación, AA: área anillo, E/ relación Excavación/disco, A/D: relación anillo/disco, PME: profundidad media de la excavación, PMaxE: profundidad máxima de la excavación, MFE: medida de la forma de la excavación, VCA: variación en la altura del contorno).

Si tenemos en cuenta sólo los individuos sanos de nuestra muestra, cuyas edades son significativamente diferentes (padres sanos $61 \pm 8,48$ años; hijos sanos $33,08 \pm 6,30$ años) no encontramos diferencias significativas en el área del disco ni en la variación de altura de contorno. En este sentido, Durukan sí encuentra diferencias en el área del disco entre diferentes edades (<30 años, 30-60 años y >60 años) en población turca sana (432). Sin embargo, como ya comentamos en el apartado de introducción el efecto de la edad sobre el tamaño del disco óptico es muy controvertido. En algunos estudios no se ha observado aumento del disco óptico posterior a los 3 años de edad (19, 56, 58, 82, 100-102). En cambio, otros han demostrado que tanto el área del disco como el de la excavación, así como el cociente excavación/disco aumentan con la edad, mientras que la capa de fibras nerviosas desciende (103).

Como hemos visto, parece que el área del disco y la variación de altura del contorno no son factores determinantes para diferenciar papilas glaucomatosas de sanas, y sin embargo otros parámetros medidos por el HRT sí lo son. No obstante, en la práctica clínica sí hay que tener en cuenta el tamaño del disco óptico cuando se interpretan los

resultados del HRT ya que puede influenciar sobre otros parámetros de mejor sensibilidad y especificidad.

Los individuos descendientes de pacientes con GPAA son una población de riesgo para padecer glaucoma (349, 350). Estos individuos suscitan un gran interés en el clínico que los atiende, ya que el objetivo en estos individuos es detectar la enfermedad en sus estadios más iniciales. En nuestro estudio hemos encontrado diferencias significativas en dos parámetros del nervio óptico (área y volumen del anillo) entre los hijos de individuos afectados de GPAA y los hijos de individuos sanos, y diferencias en otros parámetros (relación Anillo/disco, volumen excavación, relación excavación/disco total y vertical y profundidad media de la excavación) que rozan el nivel de significación. El volumen y el área del anillo son menores en los hijos de pacientes con GPAA que en los hijos sanos.

PARÁMETROS ESTEREOMÉTRICOS	MEDIA		DESVIACIÓN ESTÁNDAR		NIVEL DE SIGNIFICACION (p)
	HG	HS	HG	HS	
Área anillo	1,43	1,58	0,25	0,28	0,015
Volumen anillo	0,37	0,45	0,12	0,15	0,017
Anillo/Disco	0,76	0,82	0,13	0,10	0,051
Volumen excavación	0,11	0,05	0,13	0,05	0,060
E/D	0,23	0,17	0,13	0,10	0,051
E/D vertical	0,37	0,27	0,23	0,22	0,058
Profundidad media de la excavación	0,21	0,17	0,10	0,05	0,054

Tabla 28: Diferencia de medias de los parámetros estereométricos entre hijos de GPAA (HG) e hijos sanos (HS).

Los cambios estructurales que se producen en el nervio óptico en glaucomas en fases iniciales y glaucomas preperimétricos han sido ampliamente estudiados (26, 478-482). Las medidas del HRT tienen un alto poder diagnóstico para los glaucomas incipientes (478).

Uchida propone la medida de la forma de la excavación como parámetro que puede ser usado para diferenciar individuos sanos de glaucomas incipientes (482). A diferencia de Uchida, el resto de las publicaciones sugieren el área y volumen del anillo, la relación

excavación/disco y la profundidad de la excavación como los parámetros que más diferencian los dos grupos.

Larrosa (480) estudia una población de riesgo diferente a la nuestra (glaucomas preperimétricos e HTO), pero, a pesar de ello, encuentra resultados similares a los nuestros.

Hay que puntualizar que de los 57 hijos de GPAA que participaron en esta Tesis Doctoral 48 fueron diagnosticado como sanos, pero 2 se diagnosticaron de hipertensos oculares, 2 de glaucoma (uno GPAA y otro Glaucoma pigmentario) y 5 de glaucomas preperimétricos (teniendo los 5 individuos el MRA global alterado y el CV normal. Uno de los glaucomas preperimétricos, además tenía una PIO > 21 mmHg.

Entre individuos sanos y glaucomas preperimétricos, Larrosa (480) halla diferencias en todas las variables del HRT excepto en el área del disco, la variación de altura del contorno y el espesor de CFNR. Encuentra diferencias en el área del anillo y el volumen del anillo, volumen de la excavación y profundidad media y máxima de la excavación, entre HTO que tienen perimetría automatizada de longitud de onda corta (PALOC) alterado y los que no presentaban alteraciones. Larrosa postula que existe una pérdida de anillo en población de riesgo para desarrollar glaucoma, como son los HTO, antes de que se detecte daño en el campo visual. Otros autores han publicado resultados similares (26, 479, 481).

Diversos autores han estudiado qué características morfológicas del nervio óptico son factores predictivos para el desarrollo y la progresión del glaucoma crónico de ángulo abierto (258, 483). Jonas (483) sugiere que la disminución del anillo neuroretiniano y el aumento del área de atrofia peripapilar beta son factores predictivos de progresión. El estudio OHTS (258) propone la relación excavación/disco elevada como un buen predictor para el inicio del glaucoma primario de ángulo abierto.

Las diferencias encontradas entre el grupo de hijos descendientes de individuos afectados de GPAA e hijos sanos nos hacen pensar que estos dos grupos no son iguales entre sí. Los nervios ópticos de estas dos poblaciones difieren en diversos parámetros, lo que sugeriría que el disco óptico de los hijos de glaucoma pudiera ser, por sus características anatómicas, más susceptible de padecer la enfermedad que los discos ópticos de los hijos de población sana, aunque no tenemos pruebas para ello.

Nuestros resultados sugieren que hay que prestar especial atención a parámetros como el área del anillo, relación excavación/disco y profundidad de la excavación en individuos de riesgo para desarrollar glaucoma.

En cuanto a las diferencias entre sanos y glaucomas en el ECC, Ferreras (433) no encontró diferencias, al igual que en área del disco ($p > 0,05$). Al contrario que Ferreras, nosotros sí encontramos diferencias en el ECC entre los padres con glaucoma y los padres sanos, ($p = 0,016$), al igual que entre el grupo de padres con glaucoma y sus hijos ($p = 0,003$), siendo el ECC de los padres con glaucoma significativamente más pequeña. Sin embargo, cuando comparamos los hijos sanos con los hijos de pacientes con glaucoma, no se encuentran diferencias significativas ($p = 0,466$). Una posible razón puede ser la diferencia de edad entre los grupos, que en nuestro caso es significativa, siendo de edades similares en el de Ferreras. Se ha publicado en la literatura que, a partir de los 65 años, existe una disminución de la densidad celular de 0,6% por año (158) (159). Sin embargo varios son los trabajos en los que se demuestra que no hay diferencias significativas en el ECC entre diferentes edades (148, 149).

El ECC fino se ha considerado tanto un factor de riesgo para desarrollar glaucoma, como una alteración secundaria a la enfermedad. Esta hipótesis podría explicarse por el efecto de los colirios hipotensores que disminuyen el ECC, por la compresión sobre la cara posterior de la córnea que ejerce la PIO, o por las diferentes propiedades biomecánicas de la córnea.

Nuestros resultados determinan una diferencia en el ECC entre la población de glaucoma y el resto de individuos, por lo tanto, apoyarían la hipótesis de que la enfermedad de glaucoma podría adelgazar el grosor corneal central, y por eso, en nuestro estudio encontramos una diferencia significativa en los padres con GPAA respecto a sus hijos que no encontramos en los individuos sanos. No tenemos datos paquimétricos de los pacientes con glaucoma previos al diagnóstico de la enfermedad, por lo que no podemos determinar si su grosor corneal ha disminuido con el tiempo. De esta manera, el resultado de nuestro estudio no descarta la hipótesis de que las córneas finas sean un factor predisponente para desarrollar glaucoma. Sería necesario la realización de un estudio longitudinal de cohorte con los hijos de los individuos de glaucoma para saber, de los pacientes que desarrollasen glaucoma, qué ECC tenían y si se vería modificada a lo largo del tiempo. Nuestros

resultados sugieren que hay que tener en cuenta el ECC a la hora de tomar decisiones ante un paciente con glaucoma o con riesgo de padecerlo, para el seguimiento y, fundamentalmente, para estratificar su riesgo de progresión.

2.1. Características morfológicas medidas con GPS

El sistema de GPS es una herramienta que ofrece la versión 3.0 del HRT que tiene como ventaja ser independiente del observador a la hora de dibujar la línea de contorno. Proporciona datos cuantitativos como son la profundidad de la excavación y del anillo, la curvatura vertical y horizontal de la CFNR, la pendiente del anillo y el tamaño de la excavación.

En nuestro estudio encontramos diferencias significativas entre hijos sanos e hijos de padres con GPAA en la curvatura horizontal y vertical de la CFNR y la pendiente del anillo. Siendo la curvatura horizontal y vertical menor en los hijos de glaucomas. Entre los padres con GPAA y los sanos de nuestra muestra, se encuentran diferencias significativas en la curvatura horizontal y vertical, la pendiente del anillo y la profundidad de la excavación.

Swindale (239) estudia las diferencias entre individuos sanos y con glaucoma existentes en cuanto a los parámetros medidos por el GPS. Encontró diferencias significativas en los mismos parámetros que nosotros, en la imagen de la curvatura horizontal, imagen de curvatura vertical, pendiente nasotemporal y profundidad de excavación ($p < 0,001$). En nuestro caso, sin embargo, no encontramos diferencias en el tamaño de la excavación ni en la profundidad de la excavación ($p > 0,05$) entre hijos de GPAA y sanos. Esta diferencia podría ser debida a que la mayoría de los hijos de glaucoma de nuestra muestra no han desarrollado todavía la enfermedad y puede que no la desarrollen. Swindale tampoco encuentra diferencias entre grupos en el radio de la excavación (parámetro que mide el tamaño) al igual que nosotros ($p > 0,05$).

	Leal				Swindale	
	PG	PS	HG	HS	Glaucoma	Normal
Curvatura Horizontal	-0,065 ± 0,061	0,003 ± 0,024	-0,096 ± 0,041	0,037 ± 0,115	0,051 ± 0,053	0,193 ± 0,091
Curvatura Vertical	-0,114 ± 0,058	-0,063 ± 0,043	-0,085 ± 0,048	-0,056 ± 0,048	-0,049 ± 0,046	0,045 ± 0,075
Pendiente del anillo	-0,489 ± 0,439	-0,065 ± 0,489	-0,175 ± 0,738	0,158 ± 0,467	0,018 ± 0,130	-0,093 ± 0,130 ²
Profundidad excavación	0,626 ± 0,144	0,475 ± 0,159	-0,009 ± 0,041	0,521 ± 0,143	0,739 ± 0,222	0,621 ± 0,249
Tamaño excavación	0,418 ± 0,247	0,324 ± 0,124	0,357 ± 0,171	0,323 ± 0,117	0,547 ± 0,154	0,444 ± 0,142

Tabla 29: Valores medios y desviación estándar de los parámetros del GPS (PG: Padre con GPAA, PS: padre sano, HG: hijos de GPAA, HS: hijos sanos).

Posteriormente Burgansky-Eliash (238) demuestra que la curvatura horizontal de la capa de fibras nerviosas es el mejor parámetro discriminatorio entre sujetos con glaucoma y sanos (área bajo la curva= 0,905) coincidiendo con los resultados de Swindale. Tanto la imagen de la curvatura horizontal como la curvatura horizontal de la capa de fibras nerviosas se refieren a la curvatura a través del eje nasotemporal.

La falta de trabajos publicados en la literatura que hayan hecho un estudio similar al nuestro hace que no podamos comparar nuestros resultados con los de otros autores. Las diferencias encontradas entre los hijos de individuos con GPAA y sanos sugiere que podrían existir determinados parámetros (como la curvatura horizontal de la capa de fibras nerviosas) del nervio óptico, detectados por el sistema GPS, que se modifiquen en individuos con riesgo de padecer glaucoma por tener antecedente familiar con la enfermedad. Una hipótesis que se puede plantear con estos hallazgos es que estas características podrían ser más susceptibles de cambio y por ello se alterarían de manera muy inicial. Sin embargo, no podemos demostrarlo con nuestros resultados.

3. CORRELACIÓN DEL ESPESOR CORNEAL EN FAMILIAS CON GPAA Y SANAS

3.1. Correlación del espesor corneal central entre padres e hijos

Múltiples son los estudios que han demostrado que el grosor corneal es un rasgo heredable (188-192). Junto con la PIO y la excavación del disco, el ECC se ha sugerido como factor de riesgo para el desarrollo del GPAA (258, 285).

En nuestro caso no hemos encontrado una correlación significativa entre padres con GPAA y sus hijos ($p > 0,05$), ni entre padres sanos y sus hijos ($p > 0,05$). Tampoco hemos encontrado correlación entre estos grupos al estratificar los individuos según su espesor corneal, en función de los datos del OHTS (161) y de los obtenidos para población española en la literatura (265). No podemos determinar con estos resultados que no exista una correlación entre padres e hijos con valores extremos del espesor corneal (tanto córneas finas como gruesas), ya que en nuestra muestra no hay suficientes individuos con córneas finas en el grupo de sanos y con córneas gruesas en el grupo de glaucomas. Sin embargo, aunque no se pudo obtener una correlación, hay que resaltar que en el caso de familias sanas con córneas finas, había un caso en el que el padre y el hijo tenían un ECC muy similar (496 micras y 492 micras respectivamente).

El primer autor que determinó la heredabilidad del ECC en población sana fue Alsbirk en 1977 (195), calculando un valor de 0,6-0,7 entre padres e hijos. Es difícil comparar nuestros resultados con los obtenidos por Alsbirk, ya que su estudio se realizó en familias esquimales, con un grosor corneal menor a la población caucásica. En este estudio, el ECC de los progenitores de cada familia son muy similares. El autor propone que pueda ser debido a una influencia medio ambiental, ya que se excluyeron los matrimonios cosanguíneos (entre primos y otros parientes). Sin embargo, esta similitud entre el ECC de los progenitores podría desembocar en una correlación mayor con los hijos, ya que tanto la madre como el padre tenían un ECC parecido. Además hay que tener en cuenta una diferencia en los métodos de medición, ya que Alsbirk usó un paquímetro óptico.

Charlesworth (190) realizó un estudio con 215 individuos con GPAA en el que estudió la herencia del ECC en familiares de estos pacientes. En su caso, la media del ECC

de pacientes con GPAA, $463,0 \pm 41,1$ micras, fue menor que en la nuestra, $520,77 \pm 41,489$ micras. Los individuos que en nuestro estudio estaban afectados por la enfermedad tenían un grado de severidad moderado, no leve, y una media de edad de $71,68 \pm 8,179$ años, factores que pueden afectar al grosor corneal. En el caso de Charlesworth no se determina el grado de severidad de glaucoma y tampoco la edad de los pacientes. Charlesworth encontró una heredabilidad para el ECC de $0,72 \pm 0,16$ ($p < 0,000007$). Sin embargo, esta relación fue determinada en familias con un extenso número de pacientes. Según Charlesworth las generaciones extensas (familias de hasta 16 generaciones) proporcionan estimaciones más precisas de la heredabilidad genética añadida (el efecto acumulado de los genes individuales), por lo que es menos perceptible la confusión debida al ambiente. Nuestro estudio, sin embargo, está realizado con sólo una generación y según lo que sugiere Charlesworth éste podría ser uno de los motivos de nuestra falta de correlación.

Landers realizó un estudio en el que estimó una heredabilidad del ECC entre padres con glaucoma y sus hijos de $h^2=0,68$ (IC 95%, 0,64-0,73) (189). Sugiere que existe un alto componente hereditario tanto en hermanos de pacientes con glaucoma como en sus hijos. Landers realiza el estudio sólo con córneas con valores extremos, tanto finas (<510 micras) como gruesas (>578 micras). Hay que señalar que Landers recluta los pacientes de una clínica de glaucoma (incluyendo HTO y glaucomas, entre los que no diferencia), cometiendo un posible sesgo de selección, y por lo tanto podría no reflejar la herencia del ECC en la población general.

3.2. Correlación del espesor corneal central entre hermanos hijos de pacientes con GPAA

Al igual que entre padres e hijos, Alsbirk (195) fue el primero en determinar la correlación existente entre hermanos no gemelos en el ECC, determinando que entre hermanos existía una correlación de $r=0,34 \pm 0,04$. En nuestra muestra no hemos obtenido una correlación significativa entre los hijos de pacientes con GPAA. Una causa que podría explicar nuestra falta de correlación es un reducido tamaño en nuestra muestra.

El resto de estudios publicados para la valoración de la relación del ECC entre hermanos, están hechos con gemelos. Toh (191) determina una correlación en el ECC (en población reclutada proveniente de Tasmania, Australia y Reino Unido) mayor en

monocigotos ($r=0,95$, $r^2=0,9$, $p<0,001$) que en dicigotos ($r=0,52$, $r^2=0,27$, $p<0,001$). Zheng (188) en gemelos chinos introduce el sexo como variable importante a la hora de determinar la semejanza en el ECC entre hermanos gemelos. Así halla valores en monocigotos varones de $r=0,90$ (0,86-0,93) y mujeres 0,92 (0,89-0,94), y en dicigotos varones de $r=0,56$ (0,31-0,74), y en mujeres de $r=0,61$ (0,30-0,79), y en el caso de dicigotos de sexo opuesto (gemelos varón y mujer) la correlación fue algo menor $r=0,44$ (0,24-0,619).

Para comparar nuestros resultados entre hermanos con los de Toh y Zheng podríamos fijarnos en la correlación que obtuvieron entre hermanos dicigotos (más parecidos a hermanos no gemelos). Nuestros participantes eran todos adultos, a diferencia del estudio de Zheng en el que todos los gemelos eran niños entre 8 a 16 años y el de Alsbirk, en el que había adultos y niños. Una causa que podría explicar nuestra falta de correlación es la heterogeneidad en las muestras respecto a la edad, que puede tener como resultado una estimación menor en la correlación.

Otra diferencia importante a analizar es que, en los trabajos descritos anteriormente los individuos incluidos son sanos, mientras que los hijos de GPAA de nuestra muestra tienen un factor de riesgo para padecer la enfermedad (tener un familiar de primer grado con GPAA). El estudio de Charlesworth (190), sí se realiza entre familiares de pacientes con glaucoma. Encuentra una heredabilidad para el ECC de $0,72 \pm 0,16$, pero no valora la relación entre parentescos. Es decir, esta relación se ha determinado teniendo en cuenta hermanos, hijos, nietos, etc., por lo que no podemos extrapolar nuestros resultados a los de él. Desconocemos, por tanto, el papel que pueda jugar la herencia del espesor corneal central en los descendientes de individuos con glaucoma. Además, como se explicó anteriormente, según Landers (189), hay una alta heredabilidad en córneas extremas (gruesas y finas), que son las que incluyó en su estudio. Ésta podría ser una razón para la falta de correlación en nuestro estudio, ya que la mayoría de las córneas incluidas fueron de grosor medio. Así, nuestros resultados podrían apoyar la hipótesis de Landers, y que sean las córneas gruesas y finas las que tengan una mayor heredabilidad.

4. CORRELACIÓN ENTRE EL ÁREA DEL DISCO Y EL RESTO DE PARÁMETROS MORFOLÓGICOS DEL NO

Consideramos importante conocer si existe relación entre los parámetros morfológicos más relevantes que estudian el HRT y el área del disco. Tanto el área del disco como el de la excavación son dos variables que podemos evaluar con una exploración básica mediante una lámpara de hendidura y lentes de exploración indirecta. La estimación de la excavación, normalmente, está hecha comparando el tamaño del disco y se proporciona mediante el diámetro vertical de la excavación. Se sabe que los discos grandes suelen tener excavaciones grandes y los discos pequeños, excavaciones pequeñas. Con métodos de exploración más sofisticados podemos medir otros parámetros que no podemos determinar de otra manera.

Muchos estudios han publicado el efecto del área de la cabeza del nervio óptico sobre el resto de características del disco óptico (3, 61, 66, 111, 361, 431, 432, 440, 468, 470, 484, 485).

Los trabajos que estudian la correlación entre el disco óptico y el resto de parámetros morfológicos medidos por HRT, determinan una correlación en la mayoría de las variables, excepto en la variación de altura del contorno que encuentran que es independiente del área del disco (111, 468, 470). Durukan (432) además de la variación de altura de contorno, encuentra la medida de la forma de la excavación como parámetro independiente del área del disco.

En este sentido, la mayoría de los estudios publicados realizados con gente sana y haciendo las mediciones con HRT, apoyan esta correlación moderada-débil entre el AD y todos los parámetros excepto con la variación de altura del contorno. Así los estudios de Abe y col. (486), Hermann y col. (440), Vernon (470), así como más recientemente Sawada en 2011 (487) determinan, sobre todo, una correlación del área del disco con el área y volumen de la excavación ($p < 0,001$), además de otros parámetros. Estos resultados sugieren que la variación de altura del contorno es un parámetro topográfico del NO independiente del tamaño del disco óptico.

Como se muestra en la siguiente tabla (tabla 30) nuestros resultados son similares a los ya publicados anteriormente en cuanto a una mayor correlación con el área de la excavación y el volumen de la excavación, además de con el área del anillo y la E/D vertical. Al igual que lo ya descrito, nosotros tampoco encontramos correlación entre el área del disco y la variación de altura del contorno. A diferencia de estos autores, nosotros hemos estudiado esta correlación en individuos pertenecientes a dos grupos principales de familias, sanas y con glaucoma. Encontramos más correlaciones en el grupo de hijos de glaucoma. En nuestro caso no encontramos correlación con el volumen del anillo, si bien, los autores que encuentran correlación, ésta es débil (484), al igual que ocurre con el espesor de la CFNR.

	Sawada		Hermann	Abe	Vernon	Leal		
	♂	♀				HG	PS	HS
AE	0,781	0,714	0,72	0,72	0,54	0,622	0,516	0,587
AA	0,641	0,665	0,60	0,56	0,47	0,458	0,791	0,644
E/D	0,602	0,524		0,52	0,38	0,441		
VE	0,632	0,568		0,61	0,45	0,509	0,421	
VA	0,103	0,168		0,13	0,12			
PME				0,44	0,34	0,523		
PMaxE				0,34	0,25	0,446		
MFE	0,406	0,307		0,37	0,29	0,363		
Espesor CFNR	-0,375	-0,202		-0,15	-0,15			
E/D vertical	0,541	0,457				0,478	0,471	
A/A						-0,441		

Tabla 30: Correlaciones significativas del área del disco con el resto de parámetros estereométricos obtenidos por HRT III en individuos sin glaucoma (HG: hijos de GPAA, PS: padres sanos, HS: Hijos sanos, AE: área excavación, VE: volumen excavación, AA: área anillo, VA: volumen anillo, E/D relación Excavación/disco, A/D: relación anillo/disco, PME: profundidad media de la excavación, PMaxE: profundidad máxima de la excavación, MFE: medida de la forma de la excavación, VCA: variación en la altura del contorno).

Hay que tener en cuenta que tanto Sawada como Abe realizaron sus estudios en población japonesa. Recordemos la importancia de la raza como factor influyente sobre la morfología del nervio óptico.

En el caso de los padres con glaucoma no hemos encontrado correlación entre área de disco y área del anillo, volumen del anillo, E/D, profundidad media y máxima de la excavación, medida de la forma de la excavación, espesor de la CFNR y relación anillo/disco. Podríamos pensar que este resultado sea debido al efecto de la enfermedad sobre los parámetros morfológicos del NO que podemos medir con HRT (tabla 31), perdiendo la relación que pudiera haber existido, entre el área del disco y el resto de la morfología del NO, antes de padecer glaucoma. Sin embargo, como podemos ver en la tabla comparativa (tabla 30), en el caso de sus hijos, todas estas variables, excepto el volumen del anillo y el grosor de CFNR, sí están correlacionados con el área del disco. Este hecho podría ser debido a que la mayoría de estos individuos no tienen glaucoma y podrían, por lo tanto, conservar la relación entre los diferentes parámetros morfológicos del NO.

En pacientes con GPAA sí hemos encontrado correlación entre el área del disco y el área de excavación ($r=0,649$, $p<0,01$), volumen de excavación ($r=0,517$, $p<0,01$) y E/D vertical ($r=0,474$, $p<0,01$). Recordemos que las correlaciones más altas en los trabajos mencionados se dan entre el AD y estas variables.

Adegbehingbe (488) estudió la correlación entre parámetros del disco óptico y el área del disco en población con GPAA árabe. Determinó una correlación positiva, algo más débil que nosotros, entre el área del disco y el área de la excavación ($r=0,581$, $p=0,001$). También encuentra una correlación significativa el área del anillo ($r=0,305$, $p=0,001$), E/D ($r=0,342$, $p=0,001$) y profundidad media de la excavación ($r=0,398$, $p=0,001$), a diferencia de nosotros. Ni en su caso ni en el nuestro se encuentra correlación en el volumen del anillo, con el espesor de CFNR, ni con la variación en altura del contorno. En contraposición, nosotros sí encontramos correlación con el volumen de la excavación ($r=0,517$). Harju (489) realizó su trabajo en individuos con glaucoma pseudoexfoliativo y pacientes hipertensos oculares con pseudoexfoliación, encontrando una correlación entre el área del disco y el área de excavación ($r=0,787$, $p<0,001$), E/D ($r=0,119$, $p=0,006$), área anillo ($r=0,213$, $p=0,018$), volumen de excavación ($r=0,294$, $p<0,001$) y grosor de CFNR ($r=-0,029$, $p<0,001$).

	Leal	Adegbehingbe	Harju
AE	0,649	0,581	0,787
AA		0,305	0,213
E/D		0,342	0,119
VE	0,517		0,294
PME		0,398	
Espesor CFNR			-0,029
A/D	0,474		

Tabla 31: Correlación del área del disco con el resto de parámetros estereométricos obtenidos por HRT III en pacientes con glaucoma (*AE: área excavación, AA: área anillo, E/D relación Excavación/disco, VE: volumen excavación, VA: volumen anillo, PME: profundidad media de la excavación, PMaxE: profundidad máxima de la excavación, MFE: medida de la forma de la excavación, A/D: relación anillo/disco*).

Una parte de la práctica clínica es la evaluación de los parámetros del disco óptico y valorarlos en función del área del disco. En los individuos sanos de nuestra muestra, el área del disco se correlaciona con más parámetros que en los individuos con glaucoma porque intuimos que hay características morfológicas que cambian al verse alterados por la enfermedad, como la medida de la forma de excavación. Siguiendo esta hipótesis, la medida de la forma de la excavación para algunos autores, como Harju, es un parámetro indicador de progresión de daño glaucomatoso, y por lo tanto, uno de los más alterados cuando se producen cambios en el campo visual (489).

Nuestros resultados en esta Tesis Doctoral sugieren una correlación del área del disco con diferentes parámetros del disco óptico que, en nuestra muestra, difiere entre los casos de padres con glaucoma y el resto de los grupos. Muchos parámetros del HRT están influenciados por el tamaño del disco, y esta asociación parece estar más presente en individuos sanos que en glaucomas y más aún en hijos de glaucomas, por lo que, tal vez sea buena idea, prestar especial atención a este subgrupo de población a la hora de valorarlos en la consulta.

5. CORRELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS BIOMÉTRICOS DEL NERVIO ÓPTICO

Como hemos visto anteriormente, en nuestro estudio, el área del disco no se correlaciona con parámetros que miden la altura de la excavación, como la profundidad de la excavación media y máxima, excepto en los hijos de glaucoma. Sin embargo, sí podemos decir que hay otros parámetros morfológicos de la cabeza del disco que se correlacionan con la profundidad de la excavación en la población sana y glaucomatosa. En la siguiente tabla mostramos las correlaciones existentes entre la profundidad media y máxima de la excavación y el área y volumen de la excavación, los cocientes E/D y Anillo/disco y el área del anillo, tanto en pacientes con GPAA, sus hijos, individuos sanos y sus hijos.

		Área excavación	Volumen excavación	E/D vertical	E/D	Anillo/Disco	Área anillo
Prof media	PG	0,679	0,844	0,555	0,684	-0,684	-0,537
	PS	0,886	0,952	0,864	0,893	-0,893	
	HG	0,876	0,882	0,786	0,857	-0,857	-0,356
	HS	0,660	0,821	0,790	0,739	-0,739	-0,533
Prof maxima	PG	0,590	0,750	0,508	0,606	-0,606	-0,514
	PS	0,863	0,950	0,884	0,889	-0,889	
	HG	0,741	0,773	0,715	0,741	-0,741	-0,309
	HS	0,566	0,747	0,728	0,637	-0,637	-0,524

Tabla 32: Correlación entre profundidad media y máxima de la excavación y resto de parámetros estereométricos (PG: Padres con GPAA, HG: hijos de GPAA, PS: padres sanos, HS: hijos sanos).

Las correlaciones obtenidas en nuestro estudio apoyan las obtenidas por Abe (486) en población sana. Abe encuentra una correlación significativa positiva ($p \leq 0,001$) entre la profundidad media y máxima de la excavación con el área de la excavación ($r=0,79$ y $r=0,65$, respectivamente) y el volumen de la excavación ($r=0,86$ y $r=0,73$, respectivamente); y negativa, igual que en nuestro caso, con el área del anillo ($r=-0,33$ y $r=-0,29$, respectivamente) y el volumen del anillo ($r=-0,20$ y $r=-0,13$, respectivamente).

Estos resultados sugieren que, al aumentar la profundidad de la excavación, el área del anillo disminuye, y esto sucede tanto en población sana como en glaucomatosa. Parece, por tanto, un dato importante al observar pacientes con pendientes de excavación profundas, por conllevar una mayor pérdida de anillo neuroretiniano.

5.1. Correlación entre la desviación media y los parámetros estereométricos del NO en pacientes con GPAA

Es difícil detectar cambios incipientes secundarios a glaucoma en la perimetría estándar automatizada debido a que la degeneración de las fibras nerviosas y la pérdida de campo visual no progresan de manera paralela en los glaucomas incipientes (490). Varios estudios postulan que las alteraciones del campo visual se detectan sólo después de que se hayan perdido un 20-50% de las células ganglionares de la retina (491). Para valorar y seguir los cambios que se producen en la CFNR y en el NO disponemos de instrumentos como el HRT. Es importante saber el grado de correlación de los resultados de cualquier prueba estructural (HRT en nuestro caso), con los índices funcionales de daño del campo visual (Desviación Media, DM) (492).

En nuestro grupo de GPAA hemos obtenido una correlación significativa entre la DM y los siguientes parámetros estereométricos del HRT: área de la excavación, relación excavación/disco global y vertical, área y volumen del anillo, relación anillo/disco y espesor de la CFNR.

Nuestros resultados son similares a los encontrados por otros autores (493-495) respecto a la relación positiva o negativa de ambas variables. Coincidimos especialmente con el trabajo de López Peña (495) (realizado con población española). En el estudio de Kazuko (496), se encuentra además correlación con la medida de la forma de excavación. Hay que tener en cuenta que, a diferencia de nuestro trabajo, su análisis se hizo sobre glaucomas de ángulo abierto pero sin diferenciar entre primarios y secundarios y con población no caucásica, sino asiática.

6. CORRELACIÓN ENTRE EL ESPESOR CORNEAL CENTRAL Y LOS PARÁMETROS ESTEREOMÉTRICOS DEL NO

El ECC tiene un efecto significativo sobre la medida de la PIO medido por tonómetro de aplanación (150). También se ha demostrado que el ECC puede jugar un papel importante en la aparición y progresión de los defectos en el campo visual. El OHTS (258) publicó que el riesgo de desarrollar un daño glaucomatoso en el nervio óptico en pacientes con HTO es tres veces mayor en ojos con ECC menor de 555 micras que en ojos con ECC mayor de 585 micras. Además se ha argumentado que el ECC podría tener algún tipo de efecto en la resistencia de la cabeza del nervio óptico (286). Por estas razones hemos considerado interesante estudiar la relación entre el ECC y la morfología de la cabeza del nervio óptico.

Una de las asociaciones más controvertidas en la morfología del globo ocular es aquélla entre el grosor corneal y el área del disco. Nosotros no hemos encontrado correlación entre estos dos parámetros, ni en los pacientes con glaucoma, ni en sus hijos, ni en el grupo de sanos ($p>0,05$).

Jonas (295) tampoco determinó una relación entre el ECC y el área del disco en un trabajo que realizó con sanos, HTO y glaucomas. Sin embargo, cuando separó normales y glaucomas, encontró una correlación positiva con el área del disco en individuos sanos ($p=0,008$) que no encontró en glaucomas. Cankaya (319) también determinó una correlación en sanos ($r=-0,178$, $p=0,011$), que a diferencia de la de Jonas fue una relación negativa. Un motivo para esta discrepancia podría ser la refracción. Aunque en nuestro estudio hemos excluido defectos refractivos superiores a 5 dioptrías de equivalente esférico, en el estudio de Cankaya sólo participan individuos con menos de 1 Dioptría, lo que podría influir en la relación de la paquimetría y el área del disco. Esta relación inversa también se ve en los estudios de Insull y Lim. Hay que interpretar con cuidado estos resultados, ya que en el caso de Insull (129) la significación es muy débil ($r=-0,2$, $p=0,05$), y además desaparece cuando analiza glaucomas y sanos por separado. Además Lim (497) realizó su estudio en niños con discos oblicuos, cuya morfología hace que sea complicada la interpretación de los resultados con láser confocal de barrido.

Revisando la literatura, observamos que esta relación es muy controvertida. Hay autores que no encuentran, al igual que en nuestro estudio, correlación entre el ECC y el área del disco en individuos sanos (91, 318, 498).

En cuanto a los casos con glaucoma, otros autores sí encuentran una correlación significativa entre estas dos variables en glaucomas (130, 131, 317, 320). Así, Bandyopadhyay (131), determinó una correlación inversa en glaucomas ($r = -0,256$, $p = 0,0063$), que no encontró en sanos. Terai (317) y Pakravan (130) encontraron una relación con el área del disco en glaucomas de $r^2 = 0,005$, $p = 0,02$ y $r = -0,284$, $p = 0,036$, respectivamente. Terai incluyó individuos derivados de oftalmólogos generales por sospecha de glaucoma con discos grandes que podrían no ser representativos de la población general. El coeficiente de correlación encontrado fue muy bajo. En el caso de Pakravan, el estudio lo hizo con individuos de diferentes razas, mientras que nosotros sólo hicimos el análisis con individuos caucásicos.

En cuanto al resto de los parámetros estereométricos, encontramos una correlación inversa en el grupo de descendientes de glaucoma entre ECC y el área del anillo $r = -0,324$, $p = 0,014$ y el volumen del anillo $r = -0,273$, $p = 0,040$ que no se encuentra en sanos. Una explicación de estos hallazgos podría ser que en el grupo de sanos no está alterada la morfología del NO, pero en los descendientes de glaucoma sí podrían estar alterados (admitiendo que pueda existir una “normalización” de la morfología por la herencia recibida del otro progenitor) aunque no estén diagnosticados de glaucoma en el momento actual. Estos pacientes podrían desarrollar glaucoma con el tiempo y tener una morfología de NO susceptible. El que esta correlación no se vea en el grupo de sanos puede sugerir que los tractos hereditarios van junto a los de la enfermedad de glaucoma. Al no encontrar esta correlación en el grupo de hijos sanos, nos hace sospechar que, posiblemente, los hijos de glaucomas tengan factores anatómicos predisponentes. Serían necesarios estudios longitudinales para saber si los hijos de pacientes con GPAA acaban desarrollando glaucoma y en qué medida.

Hay autores que sí encuentran relación entre el ECC y el área del anillo, al igual que nosotros, pero dicha correlación es positiva (295, 320, 498, 499). Una razón que puede justificar la diferencia encontrada en el caso del trabajo de Kaushik (499) con nuestros resultados, es que él realiza el análisis del disco óptico con OCT y no con HRT, y además,

su muestra es de hipertensos oculares, a diferencia de la nuestra, de hijos de glaucomas. Los trabajos de Jonas (295), Wu (498) y Mokbel (320), encuentran esta correlación entre el ECC y el área del anillo en glaucomas. Las relaciones con el área y volumen del anillo no se han encontrado en los grupos sanos, obteniendo hallazgos similares al trabajo de Hawker (318). Tanto nuestros estudios como los revisados en la literatura sugieren que existe una correlación entre el ECC y el área del anillo que es positiva en población sana y negativa en población hipertensa ocular y glaucomatosa. Esta diferencia podría ser debida a las propiedades biofísicas de la córnea y los cambios en la LC, ya que la PIO produce un cambio estructural en las paredes del globo ocular que no ocurre en personas sanas.

Al igual que nosotros, Cankaya (319) también encuentra una correlación negativa con el área del anillo, ($r = -0,168$, $p = 0,015$). Kourkoutas (500) encuentra una correlación significativa ($r^2 = 0,227$, $p < 0,01$) entre ECC y el volumen del anillo.

En nuestros análisis no encontramos correlación significativa entre el ECC y el área, volumen y profundidad de la excavación en ningún grupo. A diferencia de nosotros, Abe (431) encuentra una correlación negativa entre el ECC y el volumen de la excavación ($r = -0,05$, $p = 0,037$), sugiriendo que los ojos con córnea fina tienden a tener excavaciones grandes. También encuentra relación, aunque débil, con la profundidad máxima de la excavación ($r = 0,05$, $p = 0,049$). El desplazamiento anterior de la pared corneal posterior y el desplazamiento posterior de la LC, ambas ejercidas por la PIO, podrían explicar estos resultados.

Prata encuentra una correlación con la profundidad media de la excavación ($r = -0,35$, $p = 0,02$) en glaucomas sin tratamiento previo, e independientemente de la PIO y del área del disco que tengan. De manera que, a ECC más finas, se encuentran excavaciones más profundas (501). Estos resultados concuerdan con Lesk (306), quien sugiere que en ojos con córneas finas existe un mayor desplazamiento de la lámina cribosa tras los cambios de PIO. Nicolela, en contraposición, no encuentra relación entre los cambios de PIO y cambios en la topografía del NO (502). Analizando nuestro trabajo, el grupo de GPAA tenía tratamiento antiglaucomatoso pautado a diferencia de los de Prata, y no olvidemos que la influencia del tratamiento tópico sobre el grosor corneal es una hipótesis demostrada en distintas publicaciones (493, 503-506). Éste podría ser el motivo de la discrepancia entre Prata y nuestros resultados. No obstante, otros autores no

encuentran diferencias entre los ECC de individuos tratados con tratamiento antihipertensivo tópico y los que no (174, 507, 508).

Wells, sin embargo, demuestra que no es el ECC el que está relacionado con la profundidad media de la excavación ni en sanos ni en glaucomas, sino la histéresis corneal en individuos con glaucomas, y no en sanos (322). Nosotros no encontramos correlación entre el ECC y la profundidad media y máxima de la excavación, lo que concuerda con otros autores (498). Podríamos pensar que, en efecto, no es el ECC lo que se relaciona con la profundidad de la excavación sino otras propiedades biofísicas de la córnea.

Charlesworth (190) encuentra una correlación fenotípica negativa entre el ECC y de la E/D vertical ($r = -0,24$; $p = 0,0037$), y genética de $r = -0,470$, $p = 0,021$. Sin embargo la correlación negativa (también encontrada por Tsutsumi en 2012 mediante planimetría (509)) que encontró entre el ECC y la afectación de GPAA no fue significativa, sugiriendo, de esta manera, que estos dos rasgos de la morfología ocular comparten genes, que son, a su vez, diferentes de los del GPAA. Esta correlación entre el ECC y la E/D vertical también la encontró Mokbel (320) en glaucomas sin tratamientos previos ($r = 0,043$, $p = 0,014$), lo que concuerda con los estudios de Herndon y Congdon que sugiere que a córneas finas, mayor severidad del glaucoma (296, 510).

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Una vez expuesto el trabajo de investigación clínica, motivo de esta tesis doctoral, se señalan las siguientes conclusiones como principales:

- Existe una mayor correlación en el valor del área del disco entre padres con GPAA y sus hijos que entre padres e hijos de familias sanas.
- Los hijos de padres con GPAA se diferencian de los sanos en una menor área y volumen del anillo y en la curvatura horizontal y vertical de la capa de fibras nerviosas medido mediante sistema GPS. Los padres con glaucoma se diferencian de los sanos en un menor espesor corneal central.
- El espesor corneal central no tiene una correlación significativa entre padres e hijos de glaucoma ni entre padres e hijos sanos.
- El espesor corneal central no tiene una correlación significativa entre hermanos descendientes de pacientes con GPAA.
- Existe una mayor correlación entre padres con GPAA y sus hijos en el valor de la relación excavación/disco vertical que entre padres e hijos de familias sanas.
- El área y volumen de la excavación, la relación excavación/disco y anillo/disco, el volumen del anillo y la profundidad media y máxima de la excavación se correlacionan significativamente entre los hermanos descendientes de pacientes con GPAA.
- El área del disco está correlacionada de forma directa con el área de la excavación, el volumen de la excavación y la relación excavación/disco vertical en padres con GPAA y sus hijos y con el área del anillo en padres sanos y sus hijos.
- La profundidad media y máxima de la excavación se correlaciona de forma directa

con el área y volumen de la excavación, relación excavación/disco total y vertical y de forma inversa con el cociente anillo/ disco y el área del anillo, tanto en padres como en hijos de familias con GPAA y en familias sanas.

- La desviación media del campo visual en los pacientes con glaucoma se correlaciona de forma inversa con el área de la excavación, cocientes excavación/disco global y vertical, y directamente con el área y volumen del anillo, cociente anillo/disco y espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina.
- El espesor corneal central, se correlaciona de forma inversa con el área y volumen del anillo en los hijos de pacientes con GPAA.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Sadler T. Langman Embriología Médica. Quinta ed 1988.
2. Sing NM, Anderson SF, Townsend JC. The normal optic nerve head. *Optom Vis Sci.* 2000;77(6):293-301.
3. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29(7):1151-8.
4. Betz P, Camps F, Collignon-Brach C, Weekers R. Stereophotography and photogrammetry of the physiological cup of the disc (author's transl). *J Fr Ophtalmol.* 1981;4(3):193-203.
5. Chalupa LM, Williams RW, Henderson Z. Binocular interaction in the fetal cat regulates the size of the ganglion cell population. *Neuroscience.* 1984;12(4):1039-46.
6. Sefton AJ, Lam K. Quantitative and morphological studies on developing optic axons in normal and enucleated albino rats. *Exp Brain Res.* 1984;57(1):107-17.
7. Provis JM, van Driel D, Billson FA, Russell P. Human fetal optic nerve: overproduction and elimination of retinal axons during development. *J Comp Neurol.* 1985;238(1):92-100.
8. Crespo D, O'Leary DD, Cowan WM. Changes in the numbers of optic nerve fibers during late prenatal and postnatal development in the albino rat. *Brain Res.* 1985;351(1):129-34.
9. Rakic P, Riley KP. Overproduction and elimination of retinal axons in the fetal rhesus monkey. *Science.* 1983;219(4591):1441-4.
10. Allingham RR, Damji KF, Freedman S, Moroi SE, Shafranov G, Shields MB. In: Wilkins LWa, editor. *Shields' Textbook of Glaucoma. Fifth Edition ed.* Philadelphia, PA 19106 USA. 2005.
11. Hayreh SS. Anatomy and physiology of the optic nerve head. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1974;78(2):OP240-54.
12. Minckler DS, McLean IW, Tso MO. Distribution of axonal and glial elements in the rhesus optic nerve head studied by electron microscopy. *Am J Ophthalmol.* 1976;82(2):179-87.

13. Anderson DR. Ultrastructure of human and monkey lamina cribrosa and optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 1969;82(6):800-14.
14. Anderson DR, Hoyt WF, Hogan MJ. The fine structure of the astroglia in the human optic nerve and optic nerve head. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1967;65:275-305.
15. Quigley HA. Gap junctions between optic nerve head astrocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1977;16(6):582-5.
16. Triviño A, Ramirez JM, Salazar JJ, Ramirez AI, Garcia-Sanchez J. Immunohistochemical study of human optic nerve head astroglia. *Vision Res*. 1996;36:2015-28.
17. Anderson DR, Hoyt WF. Ultrastructure of intraorbital portion of human and monkey optic nerve. *Arch Ophthalmol*. 1969;82(4):506-30.
18. Hirata A, Kitaoka T, Ishigooka H, Ueno S. Cytochemical studies of transitional area between retina and optic nerve. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1991;69(1):71-5.
19. Hoffmann EM, Zangwill LM, Crowston JG, Weinreb RN. Optic disk size and glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2007;52:32-49.
20. Brooks DE, Komaromy AM, Kallberg ME. Comparative optic nerve physiology: implications for glaucoma, neuroprotection, and neuroregeneration. *Vet Ophthalmol*. 1999;2:13-25.
21. Hernandez MR. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. *Prog Retin Eye Res*. 2000;19:297-321.
22. Gong H, Ye W, Freddo TF, Hernandez MR. Hyaluronic acid in the normal and glaucomatous optic nerve. *Exp Eye Res*. 1997;64:587-95.
23. Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Anatomic relationship between lamina cribrosa, intraocular space, and cerebrospinal fluid space. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(12):5189-95.
24. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(1):137-43.
25. Hernandez MR, Luo XX, Igoe F, Neufeld AH. Extracellular matrix of the human lamina cribrosa. *Am J Ophthalmol*. 1987;104(6):567-76.
26. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc morphometry in chronic primary open-angle glaucoma. I. Morphometric intrapapillary characteristics. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1988;226(6):522-30.

27. Jonas JB, Mardin CY, Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GO. Morphometry of the human lamina cribrosa surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32(2):401-5.
28. Anderson DR. Itrastructure of meningeal sheaths. Normal human and monkey optic nerves. *Arch Ophthalmol.* 1969;82(5):659-74.
29. Ogden TE. Nerve fiber layer of the primate retina: morphometric analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984;25(1):19-29.
30. Panda-Jonas S, Jonas JB, Jakobczyk M, Schneider U. Retinal photoreceptor count, retinal surface area, and optic disc size in normal human eyes. *Ophthalmology.* 1994;101(3):519-23.
31. Quigley HA, Coleman AL, Dorman-Pease ME. Larger optic nerve heads have more nerve fibers in normal monkey eyes. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(10):1441-3.
32. Jonas JB, Schmidt AM, Müller-Bergh JA, Schlötzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(6):2012-8.
33. Jonas JB, Muller-Bergh JA, Schlotzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Histomorphometry of the human optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990;31(4):736-44.
34. Balazsi AG, Rootman J, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR. The effect of age on the nerve fiber population of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol.* 1984;97(6):760-6.
35. Potts AM, Hodges D, Shelman CB, Fritz KJ, Levy NS, Mangnall Y. Morphology of the primate optic nerve. I. Method and total fiber count. *Invest Ophthalmol.* 1972;11(12):980-8.
36. Sanchez RM, Dunkelberger GR, Quigley HA. The number and diameter distribution of axons in the monkey optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986;27(9):1342-50.
37. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol.* 1982;100(1):135-46.
38. Mosier MA, Lieberman MF, Green WR, Knox DL. Hypoplasia of the optic nerve. *Arch Ophthalmol.* 1978;96(8):1437-42.
39. Townsend JC, Comer GW. Relative hypoplasia of the optic nerve. *J Am Optom Assoc.* 1987;58(6):494-8.
40. Zeki SM, Dutton GN. Optic nerve hypoplasia in children. *Br J Ophthalmol.* 1990;74(5):300-4.

41. Minckler DS. The organization of nerve fiber bundles in the primate optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 1980;98(9):1630-6.
42. Mikelberg FS, Drance SM, Schulzer M, Yidegiligne HM, Weis MM. The normal human optic nerve. Axon count and axon diameter distribution. *Ophthalmology*. 1989;96(9):1325-8.
43. Hoyt WF, Luis O. Visual fiber anatomy in the infrageniculate pathway of the primate. *Arch Ophthalmol*. 1962;68:94-106.
44. Onda E, Cioffi GA, Bacon DR, Van Buskirk EM. Microvasculature of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol*. 1995;120(1):92-102.
45. Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it - myth and reality. *Prog Retin Eye Res*. 2001;20:563-93.
46. Lieberman MF, Maumenee AE, Green WR. Histologic studies of the vasculature of the anterior optic nerve. *Am J Ophthalmol*. 1976;82(3):405-23.
47. Hayreh SS, Jonas JB. Optic disk and retinal nerve fiber layer damage after transient central retinal artery occlusion: an experimental study in rhesus monkeys. *Am J Ophthalmol*. 2000;129:786-95.
48. Olver JM, Spalton DJ, McCartney AC. Quantitative morphology of human retrolaminar optic nerve vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(11):3858-66.
49. Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res*. 2001;20:595-624.
50. Zaret CR, Choromokos EA, Meisler DM. Cilio-optic vein associated with phakomatosis. *Ophthalmology*. 1980;87(4):330-6.
51. Sanfilippo PG, Cardini A, Hewitt AW, Crowston JG, Mackey DA. Optic disc morphology rethinking shape. *Prog Retin Eye Res*. 2009;28:227-48.
52. Schwartz B. Cupping and pallor of the optic disc. *Arch Ophthalmol*. 1973;89(4):272-7.
53. Iester M, Bertolotto M, Recupero SM, Perdicchi A. The "ISN'T" rule" in healthy participant optic nerve head by confocal scanning laser ophthalmoscopy. *J Glaucoma*. 2011;20(6):350-4.
54. Mansour AM. Racial variation of optic disc size. *Ophthalmic Res*. 1991;23(2):67-72.
55. Caprioli J, Miller JM. Optic disc rim area is related to disc size in normal subjects. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(12):1683-5.
56. Britton RJ, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR, Mawson DK. The area of the neuroretinal rim of the optic nerve in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 1987;103(4):497-504.

57. Ogden TE, Duggan J, Danley K, Wilcox M, Minckler DS. Morphometry of nerve fiber bundle pores in the optic nerve head of the human. *Exp Eye Res.* 1988;46(4):559-68.
58. Varma R, Tielsch JM, Quigley HA, Hilton SC, Katz J, Spaeth GL, et al. Race, age, gender, and refractive error-related differences in the normal optic disc. *Arch Ophthalmol.* 1994;112(8):1068-76.
59. Chi T, Ritch R, Stickler D, Pitman B, Tsai C, Hsieh FY. Racial differences in optic nerve head parameters. *Arch Ophthalmol.* 1989;107(6):836-9.
60. Chihara E, Chihara K. Covariation of optic disc measurements and ocular parameters in the healthy eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1994;232(5):265-71.
61. Ramrattan RS, Wolfs RC, Jonas JB, Hofman A, de Jong PT. Determinants of optic disc characteristics in a general population: The Rotterdam Study. *Ophthalmology.* 1999;106:1588-96.
62. Armaly MF. Genetic determination of cup/disc ratio of the optic nerve. *Arch Ophthalmol.* 1967;78(1):35-43.
63. Schwartz JT, Reuling FH, Garrison RJ. Acquired cupping of the optic nerve head in normotensive eyes. *Br J Ophthalmol.* 1975;59(4):216-22.
64. Ong LS, Mitchell P, Healey PR, Cumming RG. Asymmetry in optic disc parameters: the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(5):849-57.
65. Healey PR, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Relationship between cup-disc ratio and optic disc diameter: the Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1997;25(1):S99-101.
66. Bengtsson B. The variation and covariation of cup and disc diameters. *Acta Ophthalmol.* 1976;54(6):804-18.
67. Budde WM, Jonas JB, Martus P, Gründer AE. Influence of optic disc size on neuroretinal rim shape in healthy eyes. *J Glaucoma.* 2000;9(5):357-62.
68. Jonas JB, Zach FM, Gusek GC, Naumann GO. Pseudoglaucomatous physiologic large cups. *Am J Ophthalmol.* 1989;107(2):137-44.
69. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol.* 1999;43:293-320.
70. Papastathopoulos KI, Jonas JB, Panda-Jonas S. Large optic discs in large eyes, small optic discs in small eyes. *Exp Eye Res.* 1995;60(4):459-61.
71. Hayreh SS. Pathogenesis of cupping of the optic disc. *Br J Ophthalmol.* 1974;58(10):863-76.

72. Beck RW, Savino PJ, Repka MX, Schatz NJ, Sergott RC. Optic disc structure in anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*. 1984;91(11):1334-7.
73. Doro S, Lessell S. Cup-disc ratio and ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(8):1143-4.
74. Mullie MA, Sanders MD. Scleral canal size and optic nerve head drusen. *Am J Ophthalmol*. 1985;99(3):356-9.
75. Rosenberg MA, Savino PJ, Glaser JS. A clinical analysis of pseudopapilledema. I. Population, laterality, acuity, refractive error, ophthalmoscopic characteristics, and coincident disease. *Arch Ophthalmol*. 1979;97(1):65-70.
76. Marsh-Tootle WL, Alexander LJ. Congenital optic nerve hypoplasia. *Optom Vis Sci*. 1994;71(3):174-81.
77. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disk morphometry in high myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1988;226(6):587-90.
78. Airaksinen PJ, Drance SM. Neuroretinal rim area and retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(2):203-4.
79. Betz P, Camps F, Collignon-Brach J, Lavergne G, Weekers R. Biometric study of the disc cup in open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1982;218(2):70-4.
80. Airaksinen PJ, Drance SM, Schulzer M. Neuroretinal rim area in early glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1985;99(1):1-4.
81. Caprioli J, Klingbeil U, Sears M, Pope B. Reproducibility of optic disc measurements with computerized analysis of stereoscopic video images. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(7):1035-9.
82. Garway-Heath DF, Wollstein G, Hitchings RA. Aging changes of the optic nerve head in relation to open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(10):840-5.
83. Wang Y, Xu L, Jonas JB. Shape of the neuroretinal rim and its correlations with ocular and general parameters in adult chinese: the beijing eye study. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:462-4.
84. Jonas JB, Nguyen XN, Naumann GO. Parapapillary retinal vessel diameter in normal and glaucoma eyes. I. Morphometric data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989;30(7):1599-603.
85. Jonas JB, Schiro D. Visibility of the normal retinal nerve fiber layer correlated with rim width and vessel caliber. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1993;231(4):207-11.

86. Jonas JB, Nguyen NX, Naumann GO. The retinal nerve fiber layer in normal eyes. *Ophthalmology*. 1989;96(5):627-32.
87. Harizman N, Oliveira C, Chiang A, Tello C, Marmor M, Ritch R, et al. The ISNT rule and differentiation of normal from glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1579-83.
88. Bengtsson B. The alteration and asymmetry of cup and disc diameters. *Acta Ophthalmol*. 1980;58(5):726-32.
89. Iester M, Mikelberg FS, Drance SM. The effect of optic disc size on diagnostic precision with the Heidelberg retina tomograph. *Ophthalmology*. 1997;104(3):545-8.
90. Garway-Heath DF, Hitchings RA. Quantitative evaluation of the optic nerve head in early glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(4):352-61.
91. Seider MI, Lee RY, Wang D, Pekmezci M, Porco TC, Lin SC. Optic disk size variability between African, Asian, white, Hispanic, and Filipino Americans using Heidelberg retinal tomography. *J Glaucoma*. 2009;18:595-600.
92. Tsai CS, Zangwill L, Gonzalez C, Irak I, Garden V, Hoffman R, et al. Ethnic differences in optic nerve head topography. *J Glaucoma*. 1995;4:248-57.
93. Tsai CS, Ritch R, Shin DH, Wan JY, Chi T. Age-related decline of disc rim area in visually normal subjects. *Ophthalmology*. 1992;99(1):29-35.
94. Quigley HA, Brown AE, Morrison JD, Drance SM. The size and shape of the optic disc in normal human eyes. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(1):51-7.
95. Kashiwagi K, Tamura M, Abe K, Kogure S, Tsukahara S. The influence of age, gender, refractive error, and optic disc size on the optic disc configuration in Japanese normal eyes. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78(2):200-3.
96. Kandasamy Y, Smith R, Wright IM, Hartley L. Optic disc measurements in full term infants. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:662-4.
97. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunders LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol*. 1980;24(Suppl):335-610.
98. Gundersen KG, Heijl A, Bengtsson B. Age, gender, IOP, refraction and optic disc topography in normal eyes. A cross-sectional study using raster and scanning laser tomography. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76(2):170-5.

99. Rimmer S, Keating C, Chou T, Farb MD, Christenson PD, Foos RY, et al. Growth of the human optic disk and nerve during gestation, childhood, and early adulthood. *Am J Ophthalmol.* 1993;116(6):748-53.
100. Hellstrom A, Svensson E. Optic disc size and retinal vessel characteristics in healthy children. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76(3):260-7.
101. Kee C, Koo H, Ji Y, Kim S. Effect of optic disc size or age on evaluation of optic disc variables. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(12):1046-9.
102. Bowd C, Zangwill LM, Blumenthal EZ, Vasile C, Boehm AG, Gokhale PA, et al. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer: the effects of age, optic disc area, refractive error, and gender. *Journal of the Optical Society of America A.* 2002;19(1):197-207.
103. Kergoat H, Kergoat MJ, Justino L, Lovasik JV. Age-related topographical changes in the normal human optic nerve head measured by scanning laser tomography. *Optom Vis Sci.* 2001;78(6):431-5.
104. Jonas JB, Gusek GC, Guggenmoos-Hozmann I, Naumann GO. Correlations of the neuroretinal rim area with ocular and general parameters in normal eyes. *Ophthalmic Res.* 1988;20(5):298-303.
105. Funk J, Dieringer T, Grehn F. Correlation between neuroretinal rim area and age in normal subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1989;227(6):544-8.
106. Colenbrander MC. Measurement of the excavation. *Ophthalmologica.* 1960;139:491-3.
107. Ford M, Sarwar M. Features of a clinically normal optic disc. *Br J Ophthalmol.* 1963;47:50-2.
108. Carpel EF, Engstrom PF. The normal cup-disk ratio. *Am J Ophthalmol.* 1981;91(5):588-97.
109. Armaly MF, Sayegh RE. The cup-disk ratio. The findings of tonometry and tonography in the normal eye. *Arch Ophthalmol.* 1969;82(2):191-6.
110. Repka MX, Quigley HA. The effect of age on normal human optic nerve fiber number and diameter. *Ophthalmology.* 1989;96(1):26-32.
111. Nakamura H, Maeda T, Suzuki Y, Inoue Y. Scanning laser tomography to evaluate optic discs of normal eyes. *Jpn J Ophthalmol.* 1999;43:410-4.
112. Selvin GJ, Townsend JC. Clinical pearls in optometric management of the geriatric patient. *J Am Optom Assoc.* 1994;65(1):49-57.

113. Mikelberg FS, Yidegiligne HM, White VA, Schulzer M. Relation between optic nerve axon number and axon diameter to scleral canal area. *Ophthalmology*. 1991;98(1):60-3.
114. Quigley HA, Sanchez RM, Dunkelberger GR, L'Hernault NL, Baginski TA. Chronic glaucoma selectively damages large optic nerve fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1987;28(6):913-20.
115. Burk RO, Rohrschneider K, Noack H, Volcker HE. Are large optic nerve heads susceptible to glaucomatous damage at normal intraocular pressure? A three-dimensional study by laser scanning tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992;230(6):552-60.
116. Tomita G, Nyman K, Raitta C, Kawamura M. Interocular asymmetry of optic disc size and its relevance to visual field loss in normal-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1994;232(5):290-6.
117. Tuulonen A, Airaksinen PJ. Optic disc size in exfoliative, primary open angle, and low-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(2):211-3.
118. Yamazaki Y, Hayamizu F, Miyamoto S, Nakagami T, Tanaka C, Inui S. Optic disc findings in normal tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*. 1997;41:260-7.
119. Fazio P, Krupin T, Feitl ME, Werner EB, Carre DA. Optic disc topography in patients with low-tension and primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(5):705-8.
120. Iester M, Mikelberg FS. Optic nerve head morphologic characteristics in high-tension and normal-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(8):1010-3.
121. Jonas JB, Budde WM. Optic nerve head appearance in juvenile-onset chronic high-pressure glaucoma and normal-pressure glaucoma. *Ophthalmology*. 2000;107:704-11.
122. Miller KM, Quigley HA. Comparison of optic disc features in low-tension and typical open-angle glaucoma. *Ophthalmic Surg*. 1987;18(12):882-9.
123. Nakatsue T, Shirakashi M, Yaoeda K, Funaki S, Funaki H, Fukushima A, et al. Optic disc topography as measured by confocal scanning laser ophthalmoscopy and visual field loss in Japanese patients with primary open-angle or normal-tension glaucoma. *J Glaucoma*. 2004;13:291-8.
124. Healey PR, Mitchell P. Optic disk size in open-angle glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 1999;128:515-7.
125. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical

ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:701-13; discussion 829-30.

126. Klein BE, Klein R, Lee KE, Hoyer CJ. Does the intraocular pressure effect on optic disc cupping differ by age? *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2006;104:143-8.

127. Leske MC. The epidemiology of open-angle glaucoma: a review. *Am J Epidemiol.* 1983;118(2):166-91.

128. Klein BE, Klein R, Jensen SC. Changes in the optic disc over a five-year interval: the Beaver Dam Eye Study. *Curr Eye Res.* 1997;16(7):738-40.

129. Insull E, Nicholas S, Ang GS, Poostchi A, Chan K, Wells A. Optic disc area and correlation with central corneal thickness, corneal hysteresis and ocular pulse amplitude in glaucoma patients and controls. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2010;38:839-44.

130. Pakravan M, Parsa A, Sanagou M, Parsa CF. Central corneal thickness and correlation to optic disc size: a potential link for susceptibility to glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(1):26-8.

131. Bandyopadhyay AK, Bhattacharya A, Dan AK, Banerjee B, Biswas I, Das SK, et al. A study on central corneal thickness and optic disc size in patients with primary open angle glaucoma. *J Indian Med Assoc.* 2011;109(7):465-8.

132. Hougaard JL, Kessel L, Sander B, Kyvik KO, Sorensen TI, Larsen M. Evaluation of heredity as a determinant of retinal nerve fiber layer thickness as measured by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(7):3011-6.

133. Healey P, Carbonaro F, Taylor B, Spector TD, Mitchell P, Hammond CJ. The heritability of optic disc parameters: a classic twin study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:77-80.

134. Healey PR, Mitchell P, Gilbert CE, Lee AJ, Ge D, Snieder H, et al. The inheritance of peripapillary atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:2529-34.

135. Hewitt AW, Poulsen JP, Alward WL, Bennett SL, Budde WM, Cooper RL, et al. Heritable features of the optic disc: a novel twin method for determining genetic significance. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:2469-75.

136. He M, Liu B, Huang W, Zhang J, Yin Q, Zheng Y, et al. Heritability of optic disc and cup measured by the Heidelberg Retinal Tomography in Chinese: the Guangzhou twin eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:1350-5.

137. Tang L, Scheetz TE, Mackey DA, Hewitt AW, Fingert JH, Kwon YH, et al. Automated quantification of inherited phenotypes from color images: a twin study of the variability of optic nerve head shape. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:5870-7.

138. Schwartz JT, Reuling FH, Feinleib M. Heritability study on size of the physiologic cup of the optic nerve head: a summary report. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*. 1976;25:181-6.
139. Macgregor S, Hewitt AW, Hysi PG, Ruddle JB, Medland SE, Henders AK, et al. Genome-wide association identifies ATOH7 as a major gene determining human optic disc size. *Hum Mol Genet*. 2010;19:2716-24.
140. Schwartz JT, Reuling FH, Feinleib M. Size of the physiologic cup of the optic nerve head. hereditary and environmental factors. *Arch Ophthalmol*. 1975;93(9):776-8.
141. Teikari JM, Airaksinen JP. Twin study on cup/disc ratio of the optic nerve head. *Br J Ophthalmol*. 1992;76(4):218-20.
142. Ramdas WD, van Koolwijk LM, Ikram MK, Jansonius NM, de Jong PT, Bergen AA, et al. A genome-wide association study of optic disc parameters. *PLoS Genet*. 2010;6(6):e1000978.
143. Drobnjak D, Taarnhoj NC, Mitchell P, Wang JJ, Tan A, Kessel L, et al. Heritability of optic disc diameters: a twin study. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(2):e193-8.
144. van Koolwijk LM, Despriet DD, van Duijn CM, Pardo Cortes LM, Vingerling JR, Aulchenko YS, et al. Genetic contributions to glaucoma: heritability of intraocular pressure, retinal nerve fiber layer thickness, and optic disc morphology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:3669-76.
145. Chang TC, Congdon NG, Wojciechowski R, Munoz B, Gilbert D, Chen P, et al. Determinants and heritability of intraocular pressure and cup-to-disc ratio in a defined older population. *Ophthalmology*. 2005;112:1186-91.
146. Bengtsson B. The inheritance and development of cup and disc diameters. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1980;58(5):733-9.
147. Arffa RC. Anatomía. *Grayson Enfermedades de la córnea*: Harcourt Brace; 1999.
148. Hansen FK. A clinical study of the normal human central corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1971;49(1):82-9.
149. Lowe RF. Central corneal thickness. Ocular correlations in normal eyes and those with primary angle-closure glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1969;53(12):824-6.
150. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol*. 2000;44:367-408.
151. Autzen T, Bjornstrom L. Central corneal thickness in premature babies. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1991;69(2):251-2.

152. Ehlers N, Sorensen T, Bramsen T, Poulsen EH. Central corneal thickness in newborns and children. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1976;54(3):285-90.
153. Remon L, Cristobal JA, Castillo J, Palomar T, Palomar A, Perez J. Central and peripheral corneal thickness in full-term newborns by ultrasonic pachymetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(11):3080-3.
154. Portellinha W, Belfort R, Jr. Central and peripheral corneal thickness in newborns. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1991;69(2):247-50.
155. Autzen T, Bjornstrom L. Central corneal thickness in full-term newborns. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1989;67(6):719-20.
156. Muir KW, Duncan L, Enyedi LB, Stinnett SS, Freedman SF. Central corneal thickness in children: stability over time. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:955-7.
157. Siu A, Herse P. The effect of age on human corneal thickness. Statistical implications of power analysis. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1993;71(1):51-6.
158. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(3):779-82.
159. Yee RW, Matsuda M, Schultz RO, Edelhauser HF. Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. *Curr Eye Res*. 1985;4(6):671-8.
160. O'Neal MR, Polse KA. Decreased endothelial pump function with aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986;27(4):457-63.
161. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology*. 2001;108(10):1779-88.
162. Foster PJ, Baasanhu J, Alsibirk PH, Munkhbayar D, Uranchimeg D, Johnson GJ. Central corneal thickness and intraocular pressure in a Mongolian population. *Ophthalmology*. 1998;105:969-73.
163. Rapuano C, Fishbaugh J, Strike D. Nine point corneal thickness measurements and keratometry readings in normal corneas using ultrasound pachymetry. *Insight*. 1993;18:16-22.
164. Rufer F, Schroder A, Bader C, Erb C. Age-related changes in central and peripheral corneal thickness: determination of normal values with the Orbscan II topography system. *Cornea*. 2007;26:1-5.
165. Ward MM, Stone SC, Sandman CA. Visual perception in women during the menstrual cycle. *Physiol Behav*. 1978;20(3):239-43.
166. Manchester PT, Jr. Hydration of the cornea. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1970;68:425-61.

167. el-Hage SG, Beaulne C. Changes in central and peripheral corneal thickness with menstrual cycle. *Am J Optom Arch Am Acad Optom.* 1973;50(11):863-71.
168. Leach NE, Wallis NE, Lothringer LL, Olson JA. Corneal hydration changes during the normal menstrual cycle--a preliminary study. *J Reprod Med.* 1971;6(5):201-4.
169. Kiely PM, Carney LG, Smith G. Menstrual cycle variations of corneal topography and thickness. *Am J Optom Physiol Opt.* 1983;60(10):822-9.
170. Mertz GW. Overnight swelling of the living human cornea. *J Am Optom Assoc.* 1980;51(3):211-4.
171. Soni PS. Effects of oral contraceptive steroids on the thickness of human cornea. *Am J Optom Physiol Opt.* 1980;57(11):825-34.
172. Guttridge NM. Changes in ocular and visual variables during the menstrual cycle. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1994;14(1):38-48.
173. Dimasi DP, Burdon KP, Craig JE. The genetics of central corneal thickness. *Br J Ophthalmol.* 2010;94:971-6.
174. La Rosa FA, Gross RL, Orengo-Nania S. Central corneal thickness of Caucasians and African Americans in glaucomatous and nonglaucomatous populations. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:23-7.
175. Nemesure B, Wu SY, Hennis A, Leske MC. Corneal thickness and intraocular pressure in the Barbados eye studies. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:240-4.
176. Shimmyo M, Ross AJ, Moy A, Mostafavi R. Intraocular pressure, Goldmann applanation tension, corneal thickness, and corneal curvature in Caucasians, Asians, Hispanics, and African Americans. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:603-13.
177. Aghaian E, Choe JE, Lin S, Stamper RL. Central corneal thickness of Caucasians, Chinese, Hispanics, Filipinos, African Americans, and Japanese in a glaucoma clinic. *Ophthalmology.* 2004;111:2211-9.
178. Torres RJ, Jones E, Edmunds B, Becker T, Cioffi GA, Mansberger SL. Central corneal thickness in Northwestern American Indians/Alaskan Natives and comparison with White and African-American persons. *Am J Ophthalmol.* 2008;146:747-51.
179. Landers JA, Billing KJ, Mills RA, Henderson TR, Craig JE. Central corneal thickness of indigenous Australians within Central Australia. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:360-2.
180. Durkin SR, Tan EW, Casson RJ, Selva D, Newland HS. Central corneal thickness among Aboriginal people attending eye clinics in remote South Australia. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2007;35:728-32.

181. Lifshitz T, Levy J, Rosen S, Belfair N, Levinger S. Central corneal thickness and its relationship to the patient's origin. *Eye (Lond)*. 2006;20:460-5.
182. Zhang H, Xu L, Chen C, Jonas JB. Central corneal thickness in adult Chinese. Association with ocular and general parameters. The Beijing Eye Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(4):587-92.
183. Gelaw Y. The impact of central corneal thickness on intraocular pressure among Ethiopian glaucoma patients: a cross-sectional study. *BMC Ophthalmol*. 2012;12:58.
184. Nishiyama K, Urakawa Y, Okubo H. [Aging changes in central corneal thickness]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 1987;91(4):415-9.
185. Kamiya C. Studies on the corneal thickness Part I. *J JpnContact Lens Soc*. 1973;24:1-7.
186. Chang SW, Tsai IL, Hu FR, Lin LL, Shih YF. The cornea in young myopic adults. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(8):916-20.
187. Price FW, Jr., Koller DL, Price MO. Central corneal pachymetry in patients undergoing laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology*. 1999;106:2216-20.
188. Zheng Y, Ge J, Huang G, Zhang J, Liu B, Hur YM, et al. Heritability of central corneal thickness in Chinese: the Guangzhou Twin Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:4303-7.
189. Landers JA, Hewitt AW, Dimasi DP, Charlesworth JC, Straga T, Mills RA, et al. Heritability of central corneal thickness in nuclear families. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:4087-90.
190. Charlesworth J, Kramer PL, Dyer T, Diego V, Samples JR, Craig JE, et al. The path to open-angle glaucoma gene discovery: endophenotypic status of intraocular pressure, cup-to-disc ratio, and central corneal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:3509-14.
191. Toh T, Liew SH, MacKinnon JR, Hewitt AW, Poulsen JL, Spector TD, et al. Central corneal thickness is highly heritable: the twin eye studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:718-22.
192. Dimasi DP, Burdon KP, Hewitt AW, Savarirayan R, Healey PR, Mitchell P, et al. Candidate gene study to investigate the genetic determinants of normal variation in central corneal thickness. *Mol Vis*. 2010;16:562-9.
193. Forsius H, Luuka H, Fellman Eriksson A. Corneal thickness and its heredity in the population in North Finland. *Bull Eur Soc Hum Genet*. 1967;1:81-3.

194. Sanfilippo PG, Hewitt AW, Hammond CJ, Mackey DA. The heritability of ocular traits. *Surv Ophthalmol*. 2010;55:561-83.
195. Alsbirk PH. Corneal thickness. II. Environmental and genetic factors. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1978;56(1):105-13.
196. Ulmer M, Li J, Yaspan BL, Ozel AB, Richards JE, Moroi SE, et al. Genome-wide analysis of central corneal thickness in primary open-angle glaucoma cases in the NEIGHBOR and GLAUGEN consortia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:4468-74.
197. Fingert JH. Primary open-angle glaucoma genes. *Eye (Lond)*. 2011;25:587-95.
198. Hoehn R, Zeller T, Verhoeven VJ, Grus F, Adler M, Wolfs RC, et al. Population-based meta-analysis in Caucasians confirms association with COL5A1 and ZNF469 but not COL8A2 with central corneal thickness. *Hum Genet*. 2012;131(11):1783-93.
199. Vitart V, Bencic G, Hayward C, Skunca Herman J, Huffman J, Campbell S, et al. New loci associated with central cornea thickness include COL5A1, AKAP13 and AVGR8. *Hum Mol Genet*. 2010;19:4304-11.
200. Lu Y, Dimasi DP, Hysi PG, Hewitt AW, Burdon KP, Toh T, et al. Common genetic variants near the Brittle Cornea Syndrome locus ZNF469 influence the blinding disease risk factor central corneal thickness. *PLoS Genet*. 2010;6(5):e1000947.
201. Dimasi DP, Burdon KP, Hewitt AW, Fitzgerald J, Wang JJ, Healey PR, et al. Genetic investigation into the endophenotypic status of central corneal thickness and optic disc parameters in relation to open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(5):833-42 e2.
202. Vithana EN, Aung T, Khor CC, Cornes BK, Tay WT, Sim X, et al. Collagen-related genes influence the glaucoma risk factor, central corneal thickness. *Hum Mol Genet*. 20. England. p. 649-58.
203. Abu A, Frydman M, Marek D, Pras E, Nir U, Reznik-Wolf H. Deleterious mutations in the Zinc-Finger 469 gene cause brittle cornea syndrome. *Am J Hum Genet*. 2011;82:1217-22.
204. Cornes BK, Khor CC, Nongpiur ME, Xu L, Tay WT, Zheng Y, et al. Identification of four novel variants that influence central corneal thickness in multi-ethnic Asian populations. *Hum Mol Genet*. 2012;21:437-45.
205. Dimasi DP, Chen JY, Hewitt AW, Klebe S, Davey R, Stirling J, et al. Novel quantitative trait loci for central corneal thickness identified by candidate gene analysis of osteogenesis imperfecta genes. *Hum Genet*. 2010;127(1):33-44.

206. Stabuc-Silih M, Ravnik-Glavac M, Glavac D, Hawlina M, Strazisar M. Polymorphisms in COL4A3 and COL4A4 genes associated with keratoconus. *Mol Vis.* 2009;15:2848-60.
207. Català Mora J, Castanay Aregall M. Pruebas Electrofisiológicas. Manual de instrucciones. Thea L, editor. Barcelona. España. 2006.
208. Sutter E, Bearse M. The optic nerve head component of the human ERG. *Vis Res.* 1999;39:419-36.
209. Graham S, Klistorner A, Grigg J, Billson F. Objective perimetry in glaucoma: recent advances with multifocal stimuli. *Surv Ophthalmol.* 1999;44 Suppl.1:S199-209.
210. Sakemi F, Yoshii M, Okisaka S. Multifocal electroretinograms in early primary open angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol.* 2002;46:443-50.
211. Holder G. Electrophysiological assessment of optic nerve disease. *Eye.* 2004;18:1133-43.
212. Parmar D, Sofat A, Bowman R, Bartlett J, Holder G. Prognostic value of the pattern electroretinogram in chiasmal compression. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:1024-6.
213. Fishman G, Birch D, Holder G, Brigell M. Electrophysiologic Testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway, 2nd ed. San Francisco, CA. 2001.
214. Vincent G. Atlas de Perimetría Computerizada. Madrid 1994.
215. Weijland A, Fankhauser F, Bebie H, Flammer J. Automated Perimetry. Visual Field Digest. Fifth ed. 2004.
216. García Feijóo J, Goñi Foncillas FJ, Guarro Miralles M, Mannelli A. Perimetría Blanco-Blanco. In: Editorial Glossa SL, editor. Técnicas diagnósticas en glaucoma. 2. Barcelona. 2008.
217. Lester M, Garway-Heath D, Lemij H. Análisis de la Cabeza del nervio Óptico y de las Fibras Nerviosas Retinianas. Savona, Italy. 2005.
218. García Feijóo J, Martínez de la Casa J, García Sánchez J GS. Actualizaciones tecnológicas en oftalmología. Técnicas de exploración de la capa de fibras nerviosas de la retina. *Studium Ophthalmologicum.* 2004;XXII(1).
219. Griño García-Pardo C, Lugo Quintás F, León M, Ruiz Moreno JM, Montero Moreno J. Tomografía de Coherencia Óptica (OCT). Funcionamiento y utilidad en patología macular (I). *Gaceta Óptica.* 2008;427(Junio):12-4.
220. Amat Peral P, Lugo Quintá F, De la Vega Galiana C, Montero Moreno J, Ruiz Moreno J. Actualizaciones tecnológicas en Oftalmología. Descripción de nuevos sistemas de tomografía de coherencia óptica. *Studium Ophthalmologicum.* 2008;XXVI(3).

221. Fingeret M, Flanagan JG, Liebmann JM. The Essential HRT Primer. United States of America. 2005.
222. Scheuerle AF, Schmidt E. Atlas of Laser Scanning Ophthalmoscopy. Germany. 2004.
223. Akar Y, Orhan M, Irkeç M. Reproducibility of the measurements of the optic nerve head topographic variables with a confocal scanning laser ophthalmoscope. *Jpn J Ophthalmol*. 2003;47(2):173-7.
224. Saito H, Tsutsumi T, Araie M, Tomidokoro A, Iwase A. Sensitivity and specificity of the Heidelberg Retina Tomograph II Version 3.0 in a population-based study: the Tajimi Study. *Ophthalmology*. 2009;116:1854-61.
225. Taibbi G, Fogagnolo P, Orzalesi N, Rossetti L. Reproducibility of the Heidelberg Retina Tomograph III Glaucoma Probability Score. *J Glaucoma*. 2009;18(3):247-52.
226. Reddy S, Xing D, Arthur SN, Harizman N, Dorairaj S, Ritch R, et al. HRT III glaucoma probability score and Moorfields regression across the glaucoma spectrum. *J Glaucoma*. 2009;18(5):368-72.
227. Pablo LE, Ferreras A, Fogagnolo P, Figus M, Pajarin AB. Optic nerve head changes in early glaucoma: a comparison between stereophotography and Heidelberg retina tomography. *Eye (Lond)*. 2010;24:123-30.
228. Alencar LM, Bowd C, Weinreb RN, Zangwill LM, Sample PA, Medeiros FA. Comparison of HRT-3 glaucoma probability score and subjective stereophotograph assessment for prediction of progression in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(5):1898-906.
229. Oddone F, Centofanti M, Rossetti L, Iester M, Fogagnolo P, Capris E, et al. Exploring the Heidelberg Retinal Tomograph 3 diagnostic accuracy across disc sizes and glaucoma stages: a multicenter study. *Ophthalmology*. 2008;115(8):1358-65, 65 e1-3.
230. Ferreras A, Pablo LE, Pajarin AB, Larrosa JM, Polo V, Pueyo V. Diagnostic ability of the Heidelberg Retina Tomograph 3 for glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):354-9.
231. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vasile C, Sample PA, Weinreb RN. Agreement between stereophotographic and confocal scanning laser ophthalmoscopy measurements of cup/disc ratio: effect on a predictive model for glaucoma development. *J Glaucoma*. 2007;16(2):209-14.

232. Zelefsky JR, Harizman N, Mora R, Ilitchev E, Tello C, Ritch R, et al. Assessment of a race-specific normative HRT-III database to differentiate glaucomatous from normal eyes. *J Glaucoma*. 2006;15(6):548-51.
233. Jayasundera T, Danesh-Meyer HV, Donaldson M, Gamble G. Agreement between stereoscopic photographs, clinical assessment, Heidelberg retina tomograph and digital stereoscopic optic disc camera in estimating vertical cup:disc ratio. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2005;33(3):259-63.
234. Goldberg L. An Early Predictor of Glaucoma. The Heidelberg Retina Tomograph 3 measures variability and change over time. *Ophthalmology Management*. 2006(July).
235. Zangwill LM, Weinreb RN, Beiser JA, Berry CC, Cioffi GA, Coleman AL, et al. Baseline topographic optic disc measurements are associated with the development of primary open-angle glaucoma: the Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy Ancillary Study to the Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(9):1188-97.
236. Zangwill LM, Bowd C. Retinal nerve fiber layer analysis in the diagnosis of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17(2):120-31.
237. Andersson S, Heijl A, Bengtsson B. Optic disc classification by the Heidelberg Retina Tomograph and by physicians with varying experience of glaucoma. *Eye (Lond)*. 2011;25:1401-7.
238. Burgansky-Eliash Z, Wollstein G, Bilonick RA, Ishikawa H, Kagemann L, Schuman JS. Glaucoma detection with the Heidelberg retina tomograph 3. *Ophthalmology*. 2007;114:466-71.
239. Swindale NV, Stjepanovic G, Chin A, Mikelberg FS. Automated analysis of normal and glaucomatous optic nerve head topography images. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(7):1730-42.
240. Engineering HGH. Heidelberg Retina Tomograph Glaucoma Module. Operating Instructions Software Version 3.0. 2005.
241. O'Leary B. Optic Nerve Head Measurements with the HRT III. National Glaucoma Society Glaucoma Watch. 2007;January.
242. Harizman N, Zelefsky JR, Ilitchev E, Tello C, Ritch R, Liebmann JM. Detection of glaucoma using operator-dependent versus operator-independent classification in the Heidelberg retinal tomograph-III. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(11):1390-2.
243. Xiao GG, Wu LL. Optic disc analysis with Heidelberg Retina Tomography III in glaucoma with unilateral visual field defects. *Jpn J Ophthalmol*. 2010;54(4):305-9.

244. Alías Alegre EG, Borque Rodríguez E, Larrosa Poves JM, Polo Llorens V, Honrubia López FM. ¿Cómo pueden ayudar los analizadores de imagen (HRT, OCT y GDX-VCC) en la práctica clínica diaria del oftalmólogo frente al paciente glaucomatoso? Casos clínicos. 2008. p. 6-9.
245. Engineering H. Glaucoma Module. Heidelberg Retina Tomograph (HRT II and HRT III), Operating Instructions Software Version 3.0. In: GmbH HE, editor. Heidelberg Retina Tomograph (HRT II and HRT III) Operating instructions Software Version 30. Germany. 2006.
246. Zangwill LM, Weinreb RN, Berry CC, Smith AR, Dirkes KA, Liebmann JM, et al. The confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study: study design and baseline factors. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(2):219-27.
247. De Leon-Ortega JE, Sakata LM, Monheit BE, McGwin G, Jr., Arthur SN, Girkin CA. Comparison of diagnostic accuracy of Heidelberg Retina Tomograph II and Heidelberg Retina Tomograph 3 to discriminate glaucomatous and nonglaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:525-32.
248. Ferreras A, Pajarin AB, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Honrubia FM. Diagnostic ability of Heidelberg Retina Tomograph 3 classifications: glaucoma probability score versus Moorfields regression analysis. *Ophthalmology*. 2007;114:1981-7.
249. Moreno-Montañes J, Anton A, Garcia N, Mendiluce L, Ayala E, Sebastian A. Glaucoma probability score vs Moorfields classification in normal, ocular hypertensive, and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:360-8.
250. Zangwill LM, Jain S, Racette L, Ernststrom KB, Bowd C, Medeiros FA, et al. The effect of disc size and severity of disease on the diagnostic accuracy of the Heidelberg Retina Tomograph Glaucoma Probability Score. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(6):2653-60.
251. Saito H, Tomidokoro A, Yanagisawa M, Iwase A, Araie M. Sensitivity and specificity with the glaucoma probability score in Heidelberg Retina Tomograph II in Japanese eyes. *J Glaucoma*. 2009;18:227-32.
252. Yip LW, Mikelberg FS. A comparison of the glaucoma probability score to earlier heidelberg retina tomograph data analysis tools in classifying normal and glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2008;17:513-6.
253. Coops A, Henson DB, Kwartz AJ, Artes PH. Automated analysis of heidelberg retina tomograph optic disc images by glaucoma probability score. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:5348-55.

254. Bozkurt B, Irkeç M, Arslan U. Diagnostic accuracy of Heidelberg Retina Tomograph III classifications in a Turkish primary open-angle glaucoma population. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:125-30.
255. Jindal S, Dada T, Sreenivas V, Gupta V, Sihota R, Panda A. Comparison of the diagnostic ability of Moorfield's regression analysis and. *Indian J Ophthalmol.* 2010;58(6):487-92.
256. García Sánchez J. Tonometría. In: Oftalmología SED, editor. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. 2013.
257. Shaarawy TM. Tonometry and Intraocular Pressure Fluctuation. In: Elsevier S, editor. *Glaucoma Medical Diagnosis and Therapy*. 1. 2009.
258. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:714-20; discussion 829-30.
259. Kniestedt C, Lin S, Choe J, Bostrom A, Nee M, Stamper RL. Clinical comparison of contour and applanation tonometry and their relationship to pachymetry. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(11):1532-7.
260. García Sánchez J. Córnea y glaucoma. In: Sociedad española de Oftalmología, editor. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. 2013.
261. Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG. The Impact of Central Corneal Thickness and Corneal Biomechanics on Tonometry. In: Elsevier S, editor. *Glaucoma Medical Diagnosis and Therapy*. 1. 2009.
262. Argus WA. Ocular hypertension and central corneal thickness. *Ophthalmology.* 1995;102(12):1810-2.
263. Kniestedt C, Punjabi O, Lin S, Stamper RL. Tonometry through the ages. *Surv Ophthalmol.* 2008;53(6):568-91.
264. Martínez de la Casa JM, García-Feijoo J, Fernández-Vidal A, Méndez-Hernández C, García-Sánchez J. Ocular response analyzer versus Goldmann applanation tonometry for intraocular pressure measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4410-4.
265. Gros-Otero J, Arruabarrena-Sánchez C, Teus M. Central corneal thickness in a healthy Spanish population. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2011;86:73-6.
266. La Rosa F, Gross R, Orengo-Nania S. Central corneal thickness of Caucasians and African Americans in glaucomatous and nonglaucomatous populations. *Arc Ophthalmol.* 2001;119:232-27.

267. Behki R, Damji K, Crichton A. Canadian perspectives in glaucoma management: the role of central corneal thickness. *Can J Ophthalmol*. 2007;42:66-74.
268. Whitacre M, Stein R, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *Am J Ophthalmol*. 1993;115:592-6.
269. Hansen FK, Ehlers N. Elevated tonometer readings caused by a thick cornea. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1971;49(5):775-8.
270. Ehlers N, Hansen FK. Central corneal thickness in low-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1974;52(5):740-6.
271. Brandt JD. Corneal thickness in glaucoma screening, diagnosis, and management. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15:85-9.
272. Friedenwald JS. Clinical significance of ocular rigidity in relation to the tonometric measurement. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1949;53:262-4.
273. Friedenwald JS. Tonometer calibration; an attempt to remove discrepancies found in the 1954 calibration scale for Schiotz tonometers. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1957;61(1):108-22.
274. Hoeltzel DA, Altman P, Buzard K, Choe K. Strip extensimetry for comparison of the mechanical response of bovine, rabbit, and human corneas. *J Biomech Eng*. 1992;114(2):202-15.
275. Hjortdal JO. Regional elastic performance of the human cornea. *J Biomech*. 1996;29(7):931-42.
276. Ytteborg J. The effect of intraocular pressure on rigidity coefficient in the human eye. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1960;38:548-61.
277. Eisenlohr JE, Langham ME, Maumenee AE. Manometric studies of the pressure-volume relationship in living and enucleated eyes of individual human subjects. *Br J Ophthalmol*. 1962;46(9):536-48.
278. Hjortdal JO. On the biomechanical properties of the cornea with particular reference to refractive surgery. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 1998(225):1-23.
279. Silver DM, Geyer O. Pressure-volume relation for the living human eye. *Curr Eye Res*. 2000;20(2):115-20.
280. Orsengo GJ, Pye DC. Determination of the true intraocular pressure and modulus of elasticity of the human cornea in vivo. *Bull Math Biol*. 1999;61(3):551-72.
281. Sales Sanz M. Influencia de la córnea en la medida de la presión intraocular con distintos sistemas tonométricos. Madrid. 2010.

282. Glass DH, Roberts CJ, Litsky AS, Weber PA. A viscoelastic biomechanical model of the cornea describing the effect of viscosity and elasticity on hysteresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(9):3919-26.
283. Herndon LW, Choudhri SA, Cox T, Damji KF, Shields MB, Allingham RR. Central corneal thickness in normal, glaucomatous, and ocular hypertensive eyes. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(9):1137-41.
284. Ventura AC, Bohnke M, Mojon DS. Central corneal thickness measurements in patients with normal tension glaucoma, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma, or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(7):792-5.
285. Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, Zeyen T, Cunha-Vaz J, Adamsons I. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology.* 2007;114:3-9.
286. Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM, Bowd C, Aihara M, Weinreb RN. Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:805-13.
287. Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Corneal thickness measurements and visual function abnormalities in ocular hypertensive patients. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:131-7.
288. Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Corneal thickness measurements and frequency doubling technology perimetry abnormalities in ocular hypertensive eyes. *Ophthalmology.* 2003;110:1903-8.
289. Zeppieri M, Brusini P, Miglior S. Corneal thickness and functional damage in patients with ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol.* 2005;15(2):196-201.
290. Dueker DK, Singh K, Lin SC, Fechtner RD, Minckler DS, Samples JR, et al. Corneal thickness measurement in the management of primary open-angle glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2007;114:1779-87.
291. Foster PJ, Machin D, Wong TY, Ng TP, Kirwan JF, Johnson GJ, et al. Determinants of intraocular pressure and its association with glaucomatous optic neuropathy in Chinese Singaporeans: the Tanjong Pagar Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(9):3885-91.
292. Vijaya L, George R, Paul PG, Baskaran M, Arvind H, Raju P, et al. Prevalence of open-angle glaucoma in a rural south Indian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:4461-7.

293. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology*. 2004;111:1641-8.
294. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008;115:85-93.
295. Jonas JB, Stroux A, Velten I, Juenemann A, Martus P, Budde WM. Central corneal thickness correlated with glaucoma damage and rate of progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:1269-74.
296. Herndon LW, Weizer JS, Stinnett SS. Central corneal thickness as a risk factor for advanced glaucoma damage. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:17-21.
297. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:48-56.
298. Kim JW, Chen PP. Central corneal pachymetry and visual field progression in patients with open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2004;111:2126-32.
299. Mehdizadeh A, Hoseinzadeh A, Fazelzadeh A. Central corneal thickness as a risk factor for glaucoma. *Med Hypotheses*. 2007;69:1205-7.
300. Chauhan BC, Hutchison DM, LeBlanc RP, Artes PH, Nicolela MT. Central corneal thickness and progression of the visual field and optic disc in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1008-12.
301. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1975;53(1):34-43.
302. Johnson M, Kass MA, Moses RA, Grodzki WJ. Increased corneal thickness simulating elevated intraocular pressure. *Arch Ophthalmol*. 1978;96(4):664-5.
303. Brandt JD. Central corneal thickness, tonometry, and glaucoma risk--a guide for the perplexed. *Can J Ophthalmol*. 2007;42(4):562-6.
304. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(1):146-55.
305. Walker JH, Buys Y, Trope G, Vicente C, Einarson TR, Covert D, et al. Association between corneal thickness, mean intraocular pressure, disease stability and severity, and cost of treatment in glaucoma: a Canadian analysis. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(4):489-94.
306. Lesk MR, Hafez AS, Descovich D. Relationship between central corneal thickness and changes of optic nerve head topography and blood flow after intraocular pressure

reduction in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(11):1568-72.

307. Sullivan-Mee M, Halverson KD, Saxon GB, Saxon MC, Qualls C. Relationship between central corneal thickness and severity of glaucomatous visual field loss in a primary care population. *Optometry*. 2006;77:40-6.

308. Hewitt AW, Cooper RL. Relationship between corneal thickness and optic disc damage in glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2005;33:158-63.

309. Bolívar G, Paz Moreno-Arrones J, Teus MÁ. Cornea and glaucoma. In: Rumelt S, editor. *Glaucoma-Basic and Clinic Aspects*. April, 2013.

310. Mohamed-Noor J, Bochmann F, Siddiqui MA, Atta HR, Leslie T, Maharajan P, et al. Correlation between corneal and scleral thickness in glaucoma. *J Glaucoma*. 2009;18(1):32-6.

311. Quigley HA, Cone FE. Development of diagnostic and treatment strategies for glaucoma through understanding and modification of scleral and lamina cribrosa connective tissue. *Cell Tissue Res*. 2013;353(2):231-44.

312. Cone-Kimball E, Nguyen C, Oglesby EN, Pease ME, Steinhart MR, Quigley HA. Scleral structural alterations associated with chronic experimental intraocular pressure elevation in mice. *Mol Vis*. 2013;19:2023-39.

313. Coudrillier B, Tian J, Alexander S, Myers KM, Quigley HA, Nguyen TD. Biomechanics of the human posterior sclera: age- and glaucoma-related changes measured using inflation testing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):1714-28.

314. Coudrillier B, Boote C, Quigley HA, Nguyen TD. Scleral anisotropy and its effects on the mechanical response of the optic nerve head. *Biomech Model Mechanobiol*. 2013;12(5):941-63.

315. Nguyen C, Cone FE, Nguyen TD, Coudrillier B, Pease ME, Steinhart MR, et al. Studies of scleral biomechanical behavior related to susceptibility for retinal ganglion cell loss in experimental mouse glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(3):1767-80.

316. Pijanka JK, Coudrillier B, Ziegler K, Sorensen T, Meek KM, Nguyen TD, et al. Quantitative mapping of collagen fiber orientation in non-glaucoma and glaucoma posterior human sclerae. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(9):5258-70.

317. Terai N, Spoerl E, Pillunat LE, Kuhlisch E, Schmidt E, Boehm AG. The relationship between central corneal thickness and optic disc size in patients with primary open-angle glaucoma in a hospital-based population. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(6):556-9.

318. Hawker MJ, Edmunds MR, Vernon SA, Hillman JG, MacNab HK. The relationship between central corneal thickness and the optic disc in an elderly population: the Bridlington Eye Assessment Project. *Eye (Lond)*. 2009;23(1):56-62.
319. Cankaya AB, Elgin U, Batman A, Acaroglu G. Relationship between central corneal thickness and parameters of optic nerve head topography in healthy subjects. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18(1):32-8.
320. Mokbel TH, Ghanem AA. Correlation of central corneal thickness and optic nerve head topography in patients with primary open-angle glaucoma. *Oman J Ophthalmol*. 2010;3(2):75-80.
321. Jonas JB, Holbach L. Central corneal thickness and thickness of the lamina cribrosa in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:1275-9.
322. Wells AP, Garway-Heath DF, Poostchi A, Wong T, Chan KC, Sachdev N. Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:3262-8.
323. Jordan JF, Joergens S, Dinslage S, Dietlein TS, Krieglstein GK. Central and paracentral corneal pachymetry in patients with normal tension glaucoma and ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(2):177-82.
324. Saenz-Frances F, Janez L, Borrego-Sanz L, Martinez-de-la-Casa JM, Morales-Fernandez L, Santos-Bueso E, et al. Characterization of the thickness of different corneal zones in glaucoma: effect on dynamic contour, Goldmann and rebound tonometries. *Acta Ophthalmol*. 2013.
325. Goldmann H, Schmidt T. Applanation tonometry. *Ophthalmologica*. 1957;134(4):221-42.
326. Medeiros FA, Weinreb RN. Is corneal thickness an independent risk factor for glaucoma? *Ophthalmology*. 2012;119:435-6.
327. Brandt JD, Gordon MO, Gao F, Beiser JA, Miller JP, Kass MA. Adjusting intraocular pressure for central corneal thickness does not improve prediction models for primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2012;119(3):437-42.
328. Brandt JD, Gordon MO, Beiser JA, Lin SC, Alexander MY, Kass MA. Changes in central corneal thickness over time: the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1550-6, 6.e1.
329. Martinez de la Casa JM, Garcia-Feijoo J, Vico E, Fernandez-Vidal A, Benitez del Castillo JM, Wasfi M, et al. Effect of corneal thickness on dynamic contour, rebound, and goldmann tonometry. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2156-62.

330. Grieshaber MC, Schoetzau A, Zawinka C, Flammer J, Orgul S. Effect of central corneal thickness on dynamic contour tonometry and Goldmann applanation tonometry in primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(6):740-4.
331. Arranz-Marquez E, Teus MA. Relation between axial length of the eye and hypotensive effect of latanoprost in primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(5):635-7.
332. Viestenz A, Martus P, Schlotzer-Schrehardt U, Langenbacher A, Mardin CY. Impact of prostaglandin F(2alpha) analogues and carbonic anhydrase inhibitors on central corneal thickness a cross-sectional study on 403 eyes. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2004;221(9):753-6.
333. Harasymowycz PJ, Papamatheakis DG, Ennis M, Brady M, Gordon KD. Relationship between travoprost and central corneal thickness in ocular hypertension and open-angle glaucoma. *Cornea*. 2007;26(1):34-41.
334. Sen E, Nalcacioglu P, Yazici A, Aksakal FN, Altinok A, Tuna T, et al. Comparison of the effects of latanoprost and bimatoprost on central corneal thickness. *J Glaucoma*. 2008;17(5):398-402.
335. Hatanaka M, Vessani RM, Elias IR, Morita C, Susanna R, Jr. The effect of prostaglandin analogs and prostamide on central corneal thickness. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009;25(1):51-3.
336. Panos GD, Konstantinidis A, Mendrinou E, Kozobolis V, Perente I, Gatzoufas Z. Effect of tafluprost 0.0015% on central corneal thickness in patients with primary open-angle glaucoma. *Curr Eye Res*. 2013;38(9):977-82.
337. Bolivar G, Teus M, Arranz-Marquez E. Effect of acute increases of intraocular pressure on corneal pachymetry in eyes treated with travoprost: an animal study. *Curr Eye Res*. 2011;36(11):1014-9.
338. Arranz-Marquez E, Bolivar G, Pinero DP, Konstas AG, Mikropoulos DG, Teus MA. Orbscan topography in primary open-angle glaucoma. *Optom Vis Sci*. 2013;90(10):1098-103.
339. Iester M, Telani S, Frezzotti P, Manni G, Uva M, Figus M, et al. Differences in central corneal thickness between the paired eyes and the severity of the glaucomatous damage. *Eye (Lond)*. 2012;26(11):1424-30.
340. Mishima S. Corneal thickness. *Surv Ophthalmol*. 1968;13(2):57-96.
341. Parafita Mato M, Yebra-Pimentel Vilar E, González Méijome JM. *Paquimetría: Técnicas y aplicación clínica*. 1999.

342. Korah S, Thomas R, Muliyl J. Comparison of optical and ultrasound pachometry. *Indian J Ophthalmol*. 2000;48(4):279-83.
343. Kronfeld PC. The History of Glaucoma. *Duane's Clinical Ophthalmology*. 3.2003.
344. Fuse N. Genetic bases for glaucoma. *Tohoku J Exp Med*. 2010;221:1-10.
345. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(5):389-93.
346. Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, Klein BE, Taylor HR, West S, et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:532-8.
347. Leighton DA. Survey of the first-degree relatives of glaucoma patients. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1976;96(1):28-32.
348. Nguyen RL, Raja SC, Traboulsi EI. Screening relatives of patients with familial chronic open angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2000;107:1294-7.
349. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(1):69-73.
350. Nemesure B, Leske MC, He Q, Mendell N. Analyses of reported family history of glaucoma: a preliminary investigation. The Barbados Eye Study Group. *Ophthalmic Epidemiol*. 1996;3(3):135-41.
351. Perkins ES. Family studies in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1974;58(5):529-35.
352. Armaly MF. Genetic factors related to glaucoma. *Ann N Y Acad Sci*. 1968;151(2):861-75.
353. Francois J. Genetics and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1966;61(4):652-65.
354. Becker B, Kolker AE, Roth FD. Glaucoma family study. *Am J Ophthalmol*. 1960;50:557-67.
355. Miller SJ, Paterson GD. Studies on glaucoma relatives. *Br J Ophthalmol*. 1962;46(9):513-22.
356. Shaffer RN. Genetics and the congenital glaucomas. *Am J Ophthalmol*. 1965;60(6):981-94.
357. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(4):635-49.

358. Roberts MD, Sigal IA, Liang Y, Burgoyne CF, Downs JC. Changes in the biomechanical response of the optic nerve head in early experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:5675-84.
359. Jonas JB, Fernandez MC, Sturmer J. Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss. *Ophthalmology.* 1993;100(1):63-8.
360. Shin DH, Lee MK, Briggs KS, Kim C, Zeiter JH, McCarty B. Intraocular pressure-related pattern of optic disc cupping in adult glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1992;230(6):542-6.
361. Garway-Heath DF, Ruben ST, Viswanathan A, Hitchings RA. Vertical cup/disc ratio in relation to optic disc size: its value in the assessment of the glaucoma suspect. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(10):1118-24.
362. Grytz R, Sigal IA, Ruberti JW, Meschke G, Downs JC. Lamina Cribrosa Thickening in Early Glaucoma Predicted by a Microstructure Motivated Growth and Remodeling Approach. *Mech Mater.* 2012;44:99-109.
363. Roberts MD, Grau V, Grimm J, Reynaud J, Bellezza AJ, Burgoyne CF, et al. Remodeling of the connective tissue microarchitecture of the lamina cribrosa in early experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:681-90.
364. Yang H, Downs JC, Girkin C, Sakata L, Bellezza A, Thompson H, et al. 3-D histomorphometry of the normal and early glaucomatous monkey optic nerve head: lamina cribrosa and peripapillary scleral position and thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:4597-607.
365. Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, Massof RW, Green WR. Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1983;95(5):673-91.
366. Park HY, Jeon SH, Park CK. Enhanced depth imaging detects lamina cribrosa thickness differences in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2012;119(1):10-20.
367. Bellezza AJ, Rintalan CJ, Thompson HW, Downs JC, Hart RT, Burgoyne CF. Deformation of the lamina cribrosa and anterior scleral canal wall in early experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(2):623-37.
368. Yan DB, Coloma FM, Metheetrairut A, Trope GE, Heathcote JG, Ethier CR. Deformation of the lamina cribrosa by elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol.* 1994;78(8):643-8.

369. Albon J, Purslow PP, Karwatowski WS, Easty DL. Age related compliance of the lamina cribrosa in human eyes. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(3):318-23.
370. Downs JC, Roberts MD, Burgoyne CF. Mechanical environment of the optic nerve head in glaucoma. *Optom Vis Sci*. 2008;85:425-35.
371. Burgoyne CF, Mercante DE, Thompson HW. Change detection in regional and volumetric disc parameters using longitudinal confocal scanning laser tomography. *Ophthalmology*. 2002;109(3):455-66.
372. Yang H, Downs JC, Sigal IA, Roberts MD, Thompson H, Burgoyne CF. Deformation of the normal monkey optic nerve head connective tissue after acute IOP elevation within 3-D histomorphometric reconstructions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:5785-99.
373. Yang H, Thompson H, Roberts MD, Sigal IA, Downs JC, Burgoyne CF. Deformation of the early glaucomatous monkey optic nerve head connective tissue after acute IOP elevation in 3-D histomorphometric reconstructions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:345-63.
374. Yang H, Williams G, Downs JC, Sigal IA, Roberts MD, Thompson H, et al. Posterior (outward) migration of the lamina cribrosa and early cupping in monkey experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:7109-21.
375. Furlanetto RL, Park SC, Damle UJ, Sieminski SF, Kung Y, Siegal N, et al. Posterior displacement of the lamina cribrosa in glaucoma: in vivo interindividual and intereye comparisons. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(7):4836-42.
376. Agoumi Y, Sharpe GP, Hutchison DM, Nicolela MT, Artes PH, Chauhan BC. Lamellar and prelaminar tissue displacement during intraocular pressure elevation in glaucoma patients and healthy controls. *Ophthalmology*. 2011;118:52-9.
377. Levy NS, Crapps EE. Displacement of optic nerve head in response to short-term intraocular pressure elevation in human eyes. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(5):782-6.
378. Sigal IA, Flanagan JG, Tertinegg I, Ethier CR. 3D morphometry of the human optic nerve head. *Exp Eye Res*. 2010;90:70-80.
379. Sigal IA, Yang H, Roberts MD, Grimm JL, Burgoyne CF, Demirel S, et al. IOP-induced lamina cribrosa deformation and scleral canal expansion: independent or related? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:9023-32.
380. Bellezza AJ, Hart RT, Burgoyne CF. The optic nerve head as a biomechanical structure: initial finite element modeling. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(10):2991-3000.

381. You JY, Park SC, Su D, Teng CC, Liebmann JM, Ritch R. Focal lamina cribrosa defects associated with glaucomatous rim thinning and acquired pits. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(3):314-20.
382. Kiumehr S, Park SC, Syril D, Teng CC, Tello C, Liebmann JM, et al. In vivo evaluation of focal lamina cribrosa defects in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(5):552-9.
383. Hendrickx KH, van den Enden A, Rasker MT, Hoyng PF. Cumulative incidence of patients with disc hemorrhages in glaucoma and the effect of therapy. *Ophthalmology.* 1994;101(7):1165-72.
384. Sugiyama K, Tomita G, Kitazawa Y, Onda E, Shinohara H, Park KH. The associations of optic disc hemorrhage with retinal nerve fiber layer defect and peripapillary atrophy in normal-tension glaucoma. *Ophthalmology.* 1997;104(11):1926-33.
385. Tuulonen A. Asymptomatic minioclusions of the optic disc veins in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1989;107(10):1475-80.
386. Shihab ZM, Beebe WE, Wentlandt T. Possible significance of cilioretinal arteries in open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1985;92(7):880-3.
387. Lindenmuth KA, Skuta GL, Musch DC, Bueche M. Significance of cilioretinal arteries in primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1988;106(12):1691-3.
388. Lee SS, Schwartz B. Role of the temporal cilioretinal artery in retaining central visual field in open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1992;99(5):696-9.
389. Rader J, Feuer WJ, Anderson DR. Peripapillary vasoconstriction in the glaucomas and the anterior ischemic optic neuropathies. *Am J Ophthalmol.* 1994;117(1):72-80.
390. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology.* 1992;99(1):19-28.
391. Hart WM, Jr., Yablonski M, Kass MA, Becker B. Multivariate analysis of the risk of glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol.* 1979;97(8):1455-8.
392. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(12):1640-5.
393. Green CM, Kearns LS, Wu J, Barbour JM, Wilkinson RM, Ring MA, et al. How significant is a family history of glaucoma? Experience from the Glaucoma Inheritance Study in Tasmania. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2007;35:793-9.

394. Goldschmidt E. The heredity of glaucoma. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1973;120:27-31.
395. Teikari JM. Genetic factors in open-angle (simple and capsular) glaucoma. A population-based twin study. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1987;65(6):715-20.
396. Ofner S, Samples JR. Low-tension glaucoma in identical twins. *Am J Ophthalmol.* 1992;114(6):764-5.
397. Gottfredsdottir MS, Sverrisson T, Musch DC, Stefansson E. Chronic open-angle glaucoma and associated ophthalmic findings in monozygotic twins and their spouses in Iceland. *J Glaucoma.* 1999;8(2):134-9.
398. Schwartz JT, Reuling FH, Feinleib M, Garrison RJ, Collie DJ. Twin heritability study of the effect of corticosteroids on intraocular pressure. *J Med Genet.* 1972;9(2):137-43.
399. Sheffield VC, Stone EM, Alward WL, Drack AV, Johnson AT, Streb LM, et al. Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. *Nat Genet.* 1993;4(1):47-50.
400. Stoilova D, Child A, Trifan OC, Crick RP, Coakes RL, Sarfarazi M. Localization of a locus (GLC1B) for adult-onset primary open angle glaucoma to the 2cen-q13 region. *Genomics.* 1996;36:142-50.
401. Wirtz MK, Samples JR, Kramer PL, Rust K, Topinka JR, Yount J, et al. Mapping a gene for adult-onset primary open-angle glaucoma to chromosome 3q. *Am J Hum Genet.* 1997;60(2):296-304.
402. Trifan OC, Traboulsi EI, Stoilova D, Alozie I, Nguyen R, Raja S, et al. A third locus (GLC1D) for adult-onset primary open-angle glaucoma maps to the 8q23 region. *Am J Ophthalmol.* 1998;126:17-28.
403. Sarfarazi M, Child A, Stoilova D, Brice G, Desai T, Trifan OC, et al. Localization of the fourth locus (GLC1E) for adult-onset primary open-angle glaucoma to the 10p15-p14 region. *Am J Hum Genet.* 1998;62:641-52.
404. Wirtz MK, Samples JR, Rust K, Lie J, Nordling L, Schilling K, et al. GLC1F, a new primary open-angle glaucoma locus, maps to 7q35-q36. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(2):237-41.
405. Wiggs JL, Lynch S, Ynagi G, Maselli M, Auguste J, Del Bono EA, et al. A genomewide scan identifies novel early-onset primary open-angle glaucoma loci on 9q22 and 20p12. *Am J Hum Genet.* 2004;74:1314-20.

406. Monemi S, Spaeth G, DaSilva A, Popinchalk S, Ilitchev E, Liebmann J, et al. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. *Hum Mol Genet.* 2005;14:725-33.
407. Allingham RR, Wiggs JL, Hauser ER, Larocque-Abramson KR, Santiago-Turla C, Broomer B, et al. Early adult-onset POAG linked to 15q11-13 using ordered subset analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:2002-5.
408. Baird PN, Foote SJ, Mackey DA, Craig J, Speed TP, Bureau A. Evidence for a novel glaucoma locus at chromosome 3p21-22. *Hum Genet.* 2005;117(2-3):249-57.
409. Woodroffe A, Krafchak CM, Fuse N, Lichter PR, Moroi SE, Schertzer R, et al. Ordered subset analysis supports a glaucoma locus at GLC1I on chromosome 15 in families with earlier adult age at diagnosis. *Exp Eye Res.* 2006;82:1068-74.
410. Pang CP, Fan BJ, Canlas O, Wang DY, Dubois S, Tam PO, et al. A genome-wide scan maps a novel juvenile-onset primary open angle glaucoma locus to chromosome 5q. *Mol Vis.* 2006;12:85-92.
411. Wang DY, Fan BJ, Chua JK, Tam PO, Leung CK, Lam DS, et al. A genome-wide scan maps a novel juvenile-onset primary open-angle glaucoma locus to 15q. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:5315-21.
412. Suriyapperuma SP, Child A, Desai T, Brice G, Kerr A, Crick RP, et al. A new locus (GLC1H) for adult-onset primary open-angle glaucoma maps to the 2p15-p16 region. *Arch Ophthalmol.* 2007;125:86-92.
413. Stone EM, Fingert JH, Alward WL, Nguyen TD, Polansky JR, Sunden SL, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science.* 1997;275(5300):668-70.
414. Mengkegale M, Fuse N, Miyazawa A, Takahashi K, Seimiya M, Yasui T, et al. Presence of myocilin sequence variants in Japanese patients with open angle glaucoma. *Mol Vis.* 2008;14:413-7.
415. Meyer A, Bechetoille A, Valtot F, Dupont de Dinechin S, Adam MF, Belmouden A, et al. Age-dependent penetrance and mapping of the locus for juvenile and early-onset open-angle glaucoma on chromosome 1q (GLC1A) in a French family. *Hum Genet.* 1996;98(5):567-71.
416. Fingert JH, Heon E, Liebmann JM, Yamamoto T, Craig JE, Rait J, et al. Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations. *Hum Mol Genet.* 1999;8:899-905.

417. Rezaie T, Child A, Hitchings R, Brice G, Miller L, Coca-Prados M, et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science*. 2002;295:1077-9.
418. Fuse N, Takahashi K, Akiyama H, Nakazawa T, Seimiya M, Kuwahara S, et al. Molecular genetic analysis of optineurin gene for primary open-angle and normal tension glaucoma in the Japanese population. *J Glaucoma*. 2004;13:299-303.
419. Miyazawa A, Fuse N, Mengkegale M, Ryu M, Seimiya M, Wada Y, et al. Association between primary open-angle glaucoma and WDR36 DNA sequence variants in Japanese. *Mol Vis*. 2007;13:1912-9.
420. Thorleifsson G, Walters GB, Hewitt AW, Masson G, Helgason A, DeWan A, et al. Common variants near CAV1 and CAV2 are associated with primary open angle glaucoma. *Nat Genet*. 2010;42:906-9.
421. Burdon KP. Genome-wide association studies in the hunt for genes causing primary open-angle glaucoma: a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012;40(4):358-63.
422. McCarthy MI, Hirschhorn JN. Genome-wide association studies: potential next steps on a genetic journey. *Hum Mol Genet*. 2008;17:R156-65.
423. Nakano M, Ikeda Y, Taniguchi T, Yagi T, Fuwa M, Omi N, et al. Three susceptible loci associated with primary open-angle glaucoma identified by genome-wide association study in a Japanese population. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:12838-42.
424. Steinhart MR, Cone FE, Nguyen C, Nguyen TD, Pease ME, Puk O, et al. Mice with an induced mutation in collagen 8A2 develop larger eyes and are resistant to retinal ganglion cell damage in an experimental glaucoma model. *Mol Vis*. 2012;18:1093-106.
425. Society EG. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 3rd ed. Dogma, editor. Savona. Italia. 2008.
426. Group TEGPS. The European Glaucoma Prevention Study Design and Baseline Description of the Participants. *Ophthalmology*. 2002;109:1612-21.
427. Society EG. Terminología y Pautas para el Glaucoma. 2ª ed. Savona. Italy 2003.
428. Carl Zeiss Meditec I. Manual del usuario del Analizador de campo Humphrey. Versión 4.2 del software del sistema II serie i. 2007. p. 4-7.
429. Gordon MO, Torri V, Miglior S, Beiser JA, Floriani I, Miller JP, et al. Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2007;114(1):10-9.
430. Agarwal HC, Gulati V, Sihota R. The normal optic nerve head on Heidelberg Retina Tomograph II. *Indian J Ophthalmol*. 2003;51(1):25-33.

431. Abe H, Shirakashi M, Tsutsumi T, Araie M, Tomidokoro A, Iwase A, et al. Laser scanning tomography of optic discs of the normal Japanese population in a population-based setting. *Ophthalmology*. 2009;116(2):223-30.
432. Durukan AH, Yucel I, Akar Y, Bayraktar MZ. Assessment of optic nerve head topographic parameters with a confocal scanning laser ophthalmoscope. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2004;32(3):259-64.
433. Ferreras A, Pablo LE, Larrosa JM, Polo V, Pajarin AB, Honrubia FM. Discriminating between normal and glaucoma damaged eyes with the Heidelberg. *Ophthalmology*. 2008;115(5):775-81.e2.
434. Gherghel D, Orgul S, Prunte C, Gugleta K, Lubeck P, Gekkieva M, et al. Interocular differences in optic disc topographic parameters in normal subjects. *Curr Eye Res*. 2000;20(4):276-82.
435. Girkin CA, McGwin G, Jr., Long C, DeLeon-Ortega J, Graf CM, Everett AW. Subjective and objective optic nerve assessment in African Americans and whites. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(7):2272-8.
436. Hawker MJ, Ainsworth G, Vernon SA, Dua HS. Observer agreement using the Heidelberg retina tomograph: the Bridlington Eye Assessment Project. *J Glaucoma*. 2008;17(4):280-6.
437. Hawker MJ, Vernon SA, Ainsworth G, Hillman JG, MacNab HK, Dua HS. Asymmetry in optic disc morphometry as measured by Heidelberg Retina Tomography in a normal elderly population: the Bridlington Eye Assessment Project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(11):4153-8.
438. Hawker MJ, Vernon SA, Ainsworth G. Specificity of the Heidelberg Retina Tomograph's diagnostic algorithms in a normal elderly population: the Bridlington Eye Assessment Project. *Ophthalmology*. 2006;113(5):778-85.
439. Hawker MJ, Vernon SA, Tattersall CL, Dua HS. Linear regression modeling of rim area to discriminate between normal and. *J Glaucoma*. 2007;16(4):345-51.
440. Hermann MM, Theofylaktopoulos I, Bangard N, Jonescu-Cuypers C, Coburger S, Diestelhorst M. Optic nerve head morphometry in healthy adults using confocal laser scanning tomography. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(6):761-5.
441. Hermann MM, Garway-Heath DF, Jonescu-Cuypers CP, Burk RO, Jonas JB, Mardin CY, et al. Interobserver variability in confocal optic nerve analysis (HRT). *Int Ophthalmol*. 2005;26(4-5):143-9.

442. Ikram MK, Borger PH, Assink JJ, Jonas JB, Hofman A, de Jong PT. Comparing ophthalmoscopy, slide viewing, and semiautomated systems in optic disc morphometry. *Ophthalmology*. 2002;109(3):486-93.
443. Iliev ME, Meyenberg A, Garweg JG. Morphometric assessment of normal, suspect and glaucomatous optic discs with. *Eye (Lond)*. 2006;20(11):1288-99.
444. Itai N, Tanito M, Chihara E. Comparison of optic disc topography measured by Retinal Thickness Analyzer with. *Jpn J Ophthalmol*. 2003;47(2):214-20.
445. Kunimatsu S, Tomita G, Araie M, Aihara M, Suzuki Y, Iwase A, et al. Frequency doubling technology and scanning laser tomography in eyes with generalized enlargement of optic disc cupping. *J Glaucoma*. 2005;14(4):280-7.
446. Larrosa JM, Polo V, Ferreras A, Argiles C, Pueyo V, Honrubia FM. Multivariate analysis of structural parameters of the optic nerve head assessed by means of confocal scanning laser (Heidelberg Retina Tomograph II). *Ann Ophthalmol (Skokie)*. 2006;38(4):329-38.
447. Leung CK, Cheng AC, Chong KK, Leung KS, Mohamed S, Lau CS, et al. Optic disc measurements in myopia with optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:3178-83.
448. Liu X, Ling Y, Zheng X, Huang J. Study on stereometric parameters of optic nerve head of normal, big-cupped disk. *Yan Ke Xue Bao*. 2000;16(3):163-7.
449. Loon SC, Tong L, Gazzard G, Chan YH, Sim EL, Aung T, et al. The use of HRT with and without the aid of disc photographs. *J Glaucoma*. 2011;20(4):207-10.
450. Min KH, Seong GJ, Hong YJ, Kim CY. Optic nerve head topographic measurements and retinal nerve fiber layer thickness in physiologic large cups. *Korean J Ophthalmol*. 2005;19(3):189-94.
451. Nagai-Kusuhara A, Nakamura M, Tatsumi Y, Nakanishi Y, Negi A. Disagreement between Heidelberg Retina Tomograph and optical coherence tomography in assessing optic nerve head configuration of eyes with band atrophy and normal eyes. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(10):1382-6.
452. Nagai-Kusuhara A, Nakamura M, Kanamori A, Negi A. Association of optic disc configuration and clustered visual field sensitivity in glaucomatous eyes with hemifield visual field defects. *J Glaucoma*. 2009;18(1):62-8.
453. Racette L, Boden C, Kleinhandler SL, Girkin CA, Liebmann JM, Zangwill LM, et al. Differences in visual function and optic nerve structure between healthy eyes of blacks and whites. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(11):1547-53.

454. Rekić A, Breznik M, Cvenkel B. Comparison of optic nerve head topography in healthy adults using a Heidelberg retina tomograph and retinal thickness analyzer. *Int Ophthalmol*. 2007;27(1):1-9.
455. Reus NJ, de Graaf M, Lemij HG. Accuracy of GDx VCC, HRT I, and clinical assessment of stereoscopic optic nerve head photographs for diagnosing glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(3):313-8.
456. Ruangvaravate N, Neungton C. Normative data of optic nerve head in Thai population by laser scanning tomography: Siriraj study. *J Med Assoc Thai*. 2008;91(6):859-63.
457. Saito H, Tomidokoro A, Tomita G, Araie M, Wakakura M. Optic disc and peripapillary morphology in unilateral nonarteritic anterior. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1585-90.
458. Sampaolesi R, Sampaolesi JR. Large optic nerve heads: megalopapilla or megalodiscs. *Int Ophthalmol*. 2001;23(4-6):251-7.
459. See JL, Nicolela MT, Chauhan BC. Rates of neuroretinal rim and peripapillary atrophy area change: a comparative study of glaucoma patients and normal controls. *Ophthalmology*. 2009;116(5):840-7.
460. Sheen NJ, Aldridge C, Drasdo N, North RV, Morgan JE. The effects of astigmatism and working distance on optic nerve head images using. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(6):716-21.
461. Shin IH, Kang SY, Hong S, Kim SK, Seong GJ, Tak MK, et al. Comparison of OCT and HRT findings among normal, normal tension glaucoma, and. *Korean J Ophthalmol*. 2008;22(4):236-41.
462. Sihota R, Srinivasan G, Dada T, Gupta V, Ghate D, Sharma A. Is the ISNT rule violated in early primary open-angle glaucoma--a scanning laser tomography study. *Eye (Lond)*. 2008;22(6):819-24.
463. Tekeli O, Turacli ME, Atmaca LS, Elhan AH. Evaluation of the optic nerve head with the heidelberg retina tomograph in diabetes mellitus. *Ophthalmologica*. 2008;222(3):168-72.
464. Thomas R, George R, Muliyl J, Jonas JB. Correlation of confocal laser scanning tomography with planimetric photographic measurements of the optic disc in a normal South Indian population: the Vellore Eye Study. *Indian J Ophthalmol*. 2005;53(4):289-94.

465. Tong L, Chan YH, Gazzard G, Loon SC, Fong A, Selvaraj P, et al. Heidelberg retinal tomography of optic disc and nerve fiber layer in singapore children: variations with disc tilt and refractive error. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(11):4939-44.
466. Topouzis F, Coleman AL, Harris A, Jonescu-Cuypers C, Yu F, Mavroudis L, et al. Association of blood pressure status with the optic disk structure in non-glaucoma subjects: the Thessaloniki eye study. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(1):60-7.
467. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Garway-Heath DF, Thompson AJ, Plant GT, et al. Quantification of optic nerve head topography in optic neuritis: a pilot study. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(9):1128-31.
468. Uchida H, Yamamoto T, Araie M, Tomita G, Shirakashi M, Yoshikawa K. Topographic characteristics of the optic nerve head measured with scanning laser tomography in normal Japanese subjects. *Jpn J Ophthalmol.* 2005;49(6):469-76.
469. Uysal Y, Bayer A, Erdurman C, Kilic S. Sensitivity and specificity of Heidelberg Retinal Tomography II parameters in detecting early and moderate glaucomatous damage: effect of disc size. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2007;35(2):113-8.
470. Vernon SA, Hawker MJ, Ainsworth G, Hillman JG, Macnab HK, Dua HS. Laser scanning tomography of the optic nerve head in a normal elderly population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(8):2823-8.
471. Vessani RM, Moritz R, Batis L, Zagui RB, Bernardoni S, Susanna R. Comparison of quantitative imaging devices and subjective optic nerve head assessment by general ophthalmologists to differentiate normal from glaucomatous eyes. *J Glaucoma.* 2009;18(3):253-61.
472. Zangwill LM, Weinreb RN, Berry CC, Smith AR, Dirkes KA, Coleman AL, et al. Racial differences in optic disc topography: baseline results from the confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(1):22-8.
473. Gabriele ML, Wollstein G, Bilonick RA, Burgansky-Eliash Z, Ishikawa H, Kagemann LE, et al. Comparison of parameters from Heidelberg Retina Tomographs 2 and 3. *Ophthalmology.* 2008;115(4):673-7.
474. Klein BE, Klein R, Lee KE. Heritability of risk factors for primary open-angle glaucoma: the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(1):59-62.
475. Mikelberg FS, Parfitt CM, Swindale NV, Graham SL, Drance SM, Gosine R. Ability of the heidelberg retina tomograph to detect early glaucomatous visual. *J Glaucoma.* 1995;4(4):242-7.

476. Medeiros FA. How should diagnostic tests be evaluated in glaucoma? *Br J Ophthalmol.* 2007;91:273-4.
477. Iester M, Mikelberg FS, Courtright P, Drance SM. Correlation between the visual field indices and Heidelberg retina tomograph. *J Glaucoma.* 1997;6(2):78-82.
478. Horn FK, Lammer R, Mardin CY, Junemann AG, Michelson G, Lausen B, et al. Combined evaluation of frequency doubling technology perimetry and scanning laser ophthalmoscopy for glaucoma detection using automated classification. *J Glaucoma.* 2012;21(1):27-34.
479. Mardin CY, Horn FK, Jonas JB, Budde WM. Preperimetric glaucoma diagnosis by confocal scanning laser tomography of the optic disc. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(3):299-304.
480. Larrosa JM, Polo V, Perez-Inigo A, Ferreras A, Garcia-Feijoo J, Anton A, et al. Optic nerve head parameters as measured by confocal scanning laser (Heidelberg Retina Tomograph II) in normal, ocular hypertensive and glaucomatous subjects. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2008;83(7):407-15.
481. Marengo J, Ucha RA, Martinez-Cartier M, Sampaolesi JR. Glaucomatous optic nerve head changes with scanning laser ophthalmoscopy. *Int Ophthalmol.* 2001;23(4-6):413-23.
482. Uchida H, Brigatti L, Caprioli J. Detection of structural damage from glaucoma with confocal laser image analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37(12):2393-401.
483. Jonas JB, Martus P, Horn FK, Junemann A, Korth M, Budde WM. Predictive factors of the optic nerve head for development or progression of glaucomatous visual field loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:2613-8.
484. Sawada Y, Ishikawa M, Sato N, Yoshitomi T. Optic nerve head morphology assessed by laser scanning tomography in normal Japanese subjects. *J Glaucoma.* 2011;20(7):445-51.
485. Saruhan A, Orgul S, Kocak I, Prunte C, Flammer J. Descriptive information of topographic parameters computed at the optic nerve head with the Heidelberg retina tomograph. *J Glaucoma.* 1998;7(6):420-9.
486. Abe H, Shirakashi M, Tsutsumi T, Araie M, Tomidokoro A, Iwase A, et al. Laser scanning tomography of optic discs of the normal Japanese population in a population-based setting. *Ophthalmology.* 2009;116(2):223-30.
487. Sawada Y, Ishikawa M, Sato N, Yoshitomi T. Optic nerve head morphology assessed by laser scanning tomography in normal. *J Glaucoma.* 2011;20(7):445-51.

488. Adegbehingbe BO, Ouertani AM. Confocal scanning laser tomography of the optic nerve head of glaucoma patients. *Ghana Med J.* 2009;43(4):150-6.
489. Harju M, Vesti E. Scanning laser ophthalmoscopy of the optic nerve head in exfoliation glaucoma and. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(3):297-303.
490. Zeyen TG, Caprioli J. Progression of disc and field damage in early glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(1):62-5.
491. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Smith EL, 3rd, Barnes G, Holt WF, Crawford ML. Neural losses correlated with visual losses in clinical perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(9):3152-60.
492. Saarela V, Airaksinen PJ. Heidelberg retina tomograph parameters of the optic disc in eyes with progressive retinal nerve fibre layer defects. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(6):603-8.
493. Inoue K, Okugawa K, Kato S, Inoue Y, Tomita G, Oshika T, et al. Ocular factors relevant to anti-glaucomatous eyedrop-related keratoepitheliopathy. *J Glaucoma.* 2003;12(6):480-5.
494. Danesh-Meyer HV, Ku JY, Papchenko TL, Jayasundera T, Hsiang JC, Gamble GD. Regional correlation of structure and function in glaucoma, using the Disc Damage Likelihood Scale, Heidelberg Retina Tomograph, and visual fields. *Ophthalmology.* 2006;113(4):603-11.
495. Lopez-Peña MJ, Ferreras A, Larrosa JM, Polo V, Fogagnolo P, Honrubia FM. Relationship between standard automated perimetry and optic nerve head topography performed with the Heidelberg Retina Tomograph. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2009;84(12):611-24.
496. Omodaka K, Nakazawa T, Otomo T, Nakamura M, Fuse N, Nishida K. Correlation between morphology of optic disc determined by Heidelberg Retina Tomograph II and visual function in eyes with open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2010;4:765-72.
497. Lim L, Gazzard G, Chan YH, Fong A, Kotecha A, Sim EL, et al. Corneal biomechanics, thickness and optic disc morphology in children with optic disc tilt. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(11):1461-6.
498. Wu RY, Zheng YF, Wong TY, Cheung CY, Loon SC, Chauhan BC, et al. Relationship of central corneal thickness with optic disc parameters: the Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(3):1320-4.

499. Kaushik S, Gyatsho J, Jain R, Pandav SS, Gupta A. Correlation between retinal nerve fiber layer thickness and central corneal thickness in patients with ocular hypertension: an optical coherence tomography study. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(5):884-90.
500. Kourkoutas D, Georgopoulos G, Maragos A, Apostolakis I, Tsekouras G, Karanasiou IS, et al. New nonlinear multivariable model shows the relationship between central corneal thickness and HRTII topographic parameters in glaucoma patients. *Clin Ophthalmol*. 2009;3:313-23.
501. Prata TS, Lima VC, Guedes LM, Biteli LG, Teixeira SH, de Moraes CG, et al. Association between corneal biomechanical properties and optic nerve head morphology in newly diagnosed glaucoma patients. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012;40(7):682-8.
502. Nicolela MT, Soares AS, Carrillo MM, Chauhan BC, LeBlanc RP, Artes PH. Effect of moderate intraocular pressure changes on topographic measurements with confocal scanning laser tomography in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(5):633-40.
503. Kaminski S, Hommer A, Koyuncu D, Biowski R, Barisani T, Baumgartner I. Influence of dorzolamide on corneal thickness, endothelial cell count and corneal sensibility. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76(1):78-9.
504. Viswanathan D, Goldberg I, Graham SL. Longitudinal effect of topical antiglaucoma medications on central corneal thickness. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012.
505. Kim HJ, Cho BJ. Long-term effect of latanoprost on central corneal thickness in normal tension glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011;27(1):73-6.
506. Zhong Y, Shen X, Yu J, Tan H, Cheng Y. The comparison of the effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on central corneal thickness. *Cornea*. 2011;30(8):861-4.
507. Pfeiffer N, Torri V, Miglior S, Zeyen T, Adamsons I, Cunha-Vaz J. Central corneal thickness in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2007;114(3):454-9.
508. Iester M, Telani S, Brusini P, Rolle T, Fogagnolo P, Martini E, et al. Central Corneal Thickness and Glaucoma Treatment: An Italian Multicenter Cross-Sectional Study. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013.

509. Tsutsumi T, Tomidokoro A, Araie M, Iwase A, Sakai H, Sawaguchi S. Planimetrically determined vertical cup/disc and rim width/disc diameter ratios and related factors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(3):1332-40.
510. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(5):868-75.